

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

10.10.2024 № 1735

Ресстраційне посвідчення

№ *UA/20592/01/01*

Інструкція про застосування лікарського засобу, викладена мовою оригіналу (мовою, відмінною від державної), коротка характеристика лікарського засобу, викладена мовою оригіналу (мовою, відмінною від державної), затверджена відповідно до нормативних вимог країни Заявника/Виробника згідно з результатами клінічних випробувань

OGIBPI
OGIVRI

порошок для концентрату для розчину для інфузій по 150 мг

Package leaflet: Information for the user

Ogivri 150 mg 420 mg

powder for concentrate
for solution for infusion
trastuzumab

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse.
- If a side effect or possible side effect is listed in this leaflet, see section 4.

What is in this leaflet

1. What Ogivri is and what it is used for
2. What you need to know before you are given Ogivri
3. How to use Ogivri
4. Possible side effects
5. How to store Ogivri
6. Contents of the pack and other information

1. What Ogivri is and what it is used for

Ogivri contains the active substance trastuzumab, which is a monoclonal antibody. Monoclonal antibodies attach to specific proteins or antigens. Trastuzumab is designed to bind selectively to an antigen called human epidermal growth factor receptor 2 (HER2). HER2 is found in large amounts on the surface of some cancer cells where it stimulates their growth. When Ogivri binds to HER2 it stops the growth of such cells and causes them to die.

Your doctor may prescribe Ogivri by the treatment of breast and gastric cancer when:

- You have early breast cancer, with high levels of a protein called HER2.
- You have metastatic breast cancer (breast cancer that has spread beyond the original tumour with high levels of HER2). Ogivri may be prescribed in combination with trastuzumab-containing product (e.g. trastuzumab emtansine or trastuzumab deruxtecan).
- You have metastatic gastric cancer with high levels of HER2, when it is in combination with the other cancer medicines capecitabine or 5-fluorouracil and oxaliplatin.

Trastuzumab is used to treat breast cancer that has spread beyond the original tumour with high levels of HER2. Ogivri may be prescribed in combination with trastuzumab-containing product (e.g. trastuzumab emtansine or trastuzumab deruxtecan) or as a single agent in combination with capecitabine or 5-fluorouracil and oxaliplatin. Trastuzumab is used to treat breast cancer that has spread beyond the original tumour with high levels of HER2. Ogivri may be prescribed in combination with trastuzumab-containing product (e.g. trastuzumab emtansine or trastuzumab deruxtecan) or as a single agent in combination with capecitabine or 5-fluorouracil and oxaliplatin.

2. What you need to know before you are given Ogivri

Do not use Ogivri:

- If you are allergic to trastuzumab, murine (mouse) proteins, or any of the other excipients of this medicine (listed in section 6).
- If you have severe breathing problems that need due to your cancer or if you have lung disease.

Warnings and precautions

Your doctor will closely supervise your therapy.

Heart checks

Treatment with Ogivri alone or with a trastuzumab may affect the heart, especially if you have ever used an antiarrhythmic medicine and with cyclophosphamide. Your doctor should monitor your heart function. The effects may be moderate in nature and could cause dizziness. Therefore, your heart function must be checked before you start your first treatment and after two to five years of treatment with Ogivri. If you develop any signs of heart failure (breathlessness, swelling of the feet, weight gain, rapid weight gain, etc.), your doctor must stop treatment with Ogivri or you may have to stop Ogivri treatment.

Tell to your doctor, pharmacist or nurse before you are given Ogivri if:

- you have had heart failure, coronary artery disease, heart valve disease (heart murmurs), high blood pressure, taken any high blood pressure medicine, or are currently taking any high blood pressure medicine.
- you have ever had or are currently using a medicine called digoxin. Digoxin is sometimes used to treat heart failure. It can damage heart muscle and increase the risk of heart problems with Ogivri.
- you suffer from bradycardia, especially if you are currently using a pacemaker. This could become worse if you are already bradycardic. Very rarely, patients with severe bradycardia or heart failure before treatment have died when they were given Ogivri.
- you have ever had any other treatment for cancer.

If you receive Ogivri with any other medicine to treat cancer, such as cyclophosphamide, an antiarrhythmic medicine, digoxin, or cyclophosphamide, you should also read the patient information leaflet for these products.

Children and adolescents

Ogivri is not recommended for anyone under the age of 18 years.

Other medicines and Ogivri

Tell your doctor, pharmacist or nurse if you are taking, have recently taken or might take any other medicine.

It may take up to 7 months for Ogivri to be removed from the body. Therefore, you should wait 7 months after treatment with Ogivri before you have had Ogivri if you start any new medicine in the 7 months after stopping treatment.

Pregnancy and breast-feeding

If you are pregnant or breastfeeding, think you may be pregnant or if you plan to have a baby, tell your doctor, pharmacist or nurse. These medicines will help protect the embryo/fetus.

Pregnancy

- You should use effective contraception during treatment with Ogivri, and for at least 7 months after treatment has ended.
- Your doctor will advise you of the risks and benefits of using Ogivri during pregnancy. In rare cases, a reduction in the amount of amniotic fluid, if that, is observed during treatment with Ogivri. This condition may be harmful to your baby in the womb and has been associated with the lungs not developing fully resulting in fetal death.

Other leaflets

Do not breast-feed your baby during Ogivri therapy and for 7 months after the last dose of Ogivri as this medicine may pass to your baby through your breast milk. Ask your doctor or pharmacist for advice before taking any medicine.

Driving and using machines

Ogivri may affect your ability to drive a car or operate machines. If you are treated with Ogivri, you should not drive or use machines until these symptoms disappear.

Ogivri contains sorbitol (S400) and sodium

150 mg powder for concentrate for solution for infusion. This medicine contains 150 mg sorbitol in each vial.

Ogivri 420 mg powder for concentrate for solution for infusion

This medicine contains 420 mg sorbitol in each vial.

Sorbitol is a source of fructose. If you have hereditary fructose intolerance (HFI), a rare genetic disease, you must not receive this medicine. Patients with HFI cannot break down fructose, which may cause serious side effects.

You must tell your doctor before receiving this medicine if you have HFI or if you can no longer take a sweet taste or drink a beverage with low salt, vomit or get unpleasant effects such as bloating, stomach cramps or diarrhoea.

Ogivri contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially "sodium free".

3. How Ogivri is given

Before starting the treatment your doctor will determine the amount of HER2 in your tumour. Only patients with a large amount of HER2 will be treated with Ogivri. Ogivri must only be given by a doctor or nurse. Your doctor will prescribe a dose and treatment regimen that is right for you. The dose of Ogivri depends on your body weight.

2

Ogivri 150 mg 420 mg

powder for concentrate
for solution for infusion
trastuzumab

The following information is intended for healthcare professionals only

In order to prevent medication errors it is important to check the vial labels to ensure that the medicine being prepared and given is Ogivri (trastuzumab) and not another trastuzumab-containing product (e.g. trastuzumab emtansine or trastuzumab deruxtecan).

Always keep the medicine in the original original pack at a temperature of 2 °C - 8 °C in a refrigerator. Do not use the medicine if the original pack is damaged or if the medicine has been exposed to light for 15 days at 2 °C - 8 °C or after reconstitution and must be discarded.

Ogivri should be carefully handled during reconstitution. During reconstitution, Ogivri may result in particles with the amount of Ogivri that can be withdrawn from the vial.

Ogivri 150 mg powder for concentrate for solution for infusion

Accurately weigh 150 mg powder for concentrate for solution for infusion. Reconstitute with 2 mL of sterile water for injection (not supplied). Use of other reconstitution solutions should be avoided. This

Ogivri 420 mg powder for concentrate for solution for infusion

Accurately weigh 420 mg powder for concentrate for solution for infusion. Reconstitute with 2 mL of sterile water for injection (not supplied). Use of other reconstitution solutions should be avoided. This

The first dose of your treatment is given over 90 minutes and you will be observed by a health professional while it is being given to make sure you are comfortable. The first dose is well-tolerated but the next dose may be given over 20 minutes (see section 3 under "Warnings and precautions"). The number of infusions you receive will depend on how you respond to the treatment. Your doctor will discuss this with you.

Ogivri is given as an infusion into a vein (intravenous infusion), drip, this is given as an intravenous infusion only.

For early breast cancer, metastatic breast cancer and metastatic gastric cancer, Ogivri is given every 3 weeks. Ogivri may also be given once a week for metastatic breast cancer.

In order to prevent medication errors it is important to check the vial labels to ensure that the medicine being prepared and given is Ogivri (trastuzumab) and not another trastuzumab-containing product (e.g. trastuzumab emtansine or trastuzumab deruxtecan).

If you stop using Ogivri

Do not stop using this medicine without talking to your doctor first. All doses should be taken at the right time every week or every three weeks (depending on your dosing schedule). This helps your medicine to work as well as it can.

If you have up to 7 months for Ogivri to be removed from your body. Therefore, your doctor may decide to continue to check your heart function with you after your last treatment.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Some of these side effects may be serious and may lead to hospitalisation.

During an Ogivri infusion, chills, fever and other flu-like symptoms may occur. These are very common and may affect more than 1 in 10 people. Other infusion-related symptoms may include feeling sick, tiredness, loss of appetite, muscle pain and shivering, headache, dizziness, diarrhoea, constipation, rash or low blood pressure. Heart rhythm disturbances, heart failure or irregular heart beat, swelling of the face and lips, rash and feeling hot. Some of these symptoms can be serious and some patients have died (see section 2 under "Warnings and precautions").

These effects usually occur within the first intravenous infusion (first) and may occur during the first few hours after the start of the infusion. They are usually temporary. You will be observed by a health care professional during the infusion and for at least six hours after the start of the first infusion and for two hours after the start of other infusions. If you develop a reaction, they will stop the infusion and give you your treatment to counteract the side effects. The infusion may be continued after the symptoms improve.

Occasionally, symptoms start later than six hours after the infusion begins. If this happens to you, contact your doctor immediately. Sometimes, symptoms may improve and start again later.

Serious side effects

Other side effects can occur at any time during treatment with Ogivri. You notice any of the following side effects, tell a doctor or nurse straight away.

Heart problems can sometimes occur during treatment and occasionally after treatment has stopped and can be serious. They include weakening of the heart muscle possibly leading to heart failure, inflammation of the heart muscle and heart rhythm disturbances. This can lead to symptoms such as breathlessness, swelling of the face and lips, rapid weight gain, feeling hot, dizziness, fainting or loss of consciousness. Tell your doctor immediately if you notice any of these symptoms when your treatment with Ogivri has finished, you should see your doctor and tell them that you have previously been treated with Ogivri.

Very common side effects (may affect more than 1 in 10 people):

- infections
- diarrhoea
- constipation
- heartburn (pyrosis)
- leg pain
- skin rashes
- chest pain
- abdominal (stomach) pain
- joint pain
- low levels of red blood cells and white blood cells (may help fight infection) combined with fever
- muscle pain
- conjunctivitis (discharge with itching of the eyes and crusty eyelids)
- watery eyes
- nose bleeds
- runny nose
- hair loss
- hot flash
- stomach pain
- nail disorders
- weight loss
- loss of appetite
- inability to sleep (insomnia)
- altered taste
- low platelet count
- bleeding
- numbness or tingling of the fingers and toes, which occasionally may extend to the rest of the limbs
- redness, swelling or sores in your mouth (oral thrush)
- sore, swelling, redness or tingling of hands and/or feet
- breathlessness
- headache
- cough
- vomiting
- nausea (feeling sick)

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people):

- allergic reactions
- dry mouth and sun
- chest infections
- dry eyes
- bladder and skin infections

2

With a 7.4 mL solution for single-dose use, containing approximately 21 mg/mL trastuzumab. A volume average of 8.4 mL ensures that the labelled dose of 150 mg can be withdrawn from each vial.

Ogivri 420 mg powder for concentrate for solution for infusion

With a 7.4 mL solution for single-dose use, containing approximately 21 mg/mL trastuzumab. A volume average of 8.4 mL ensures that the labelled dose of 420 mg can be withdrawn from each vial.

Ogivri 150 mg powder for concentrate for solution for infusion

With a 7.4 mL solution for single-dose use, containing approximately 21 mg/mL trastuzumab. A volume average of 8.4 mL ensures that the labelled dose of 150 mg can be withdrawn from each vial.

Ogivri 420 mg powder for concentrate for solution for infusion

With a 7.4 mL solution for single-dose use, containing approximately 21 mg/mL trastuzumab. A volume average of 8.4 mL ensures that the labelled dose of 420 mg can be withdrawn from each vial.

Ogivri 150 mg powder for concentrate for solution for infusion

With a 7.4 mL solution for single-dose use, containing approximately 21 mg/mL trastuzumab. A volume average of 8.4 mL ensures that the labelled dose of 150 mg can be withdrawn from each vial.

Ogivri 420 mg powder for concentrate for solution for infusion

With a 7.4 mL solution for single-dose use, containing approximately 21 mg/mL trastuzumab. A volume average of 8.4 mL ensures that the labelled dose of 420 mg can be withdrawn from each vial.

Ogivri 150 mg powder for concentrate for solution for infusion

With a 7.4 mL solution for single-dose use, containing approximately 21 mg/mL trastuzumab. A volume average of 8.4 mL ensures that the labelled dose of 150 mg can be withdrawn from each vial.

Ogivri 420 mg powder for concentrate for solution for infusion

With a 7.4 mL solution for single-dose use, containing approximately 21 mg/mL trastuzumab. A volume average of 8.4 mL ensures that the labelled dose of 420 mg can be withdrawn from each vial.

Ogivri 150 mg powder for concentrate for solution for infusion

With a 7.4 mL solution for single-dose use, containing approximately 21 mg/mL trastuzumab. A volume average of 8.4 mL ensures that the labelled dose of 150 mg can be withdrawn from each vial.

Ogivri 420 mg powder for concentrate for solution for infusion

With a 7.4 mL solution for single-dose use, containing approximately 21 mg/mL trastuzumab. A volume average of 8.4 mL ensures that the labelled dose of 420 mg can be withdrawn from each vial.

Ogivri 150 mg powder for concentrate for solution for infusion

With a 7.4 mL solution for single-dose use, containing approximately 21 mg/mL trastuzumab. A volume average of 8.4 mL ensures that the labelled dose of 150 mg can be withdrawn from each vial.

Ogivri 420 mg powder for concentrate for solution for infusion

With a 7.4 mL solution for single-dose use, containing approximately 21 mg/mL trastuzumab. A volume average of 8.4 mL ensures that the labelled dose of 420 mg can be withdrawn from each vial.

Ogivri 150 mg powder for concentrate for solution for infusion

With a 7.4 mL solution for single-dose use, containing approximately 21 mg/mL trastuzumab. A volume average of 8.4 mL ensures that the labelled dose of 150 mg can be withdrawn from each vial.

Ogivri 420 mg powder for concentrate for solution for infusion

With a 7.4 mL solution for single-dose use, containing approximately 21 mg/mL trastuzumab. A volume average of 8.4 mL ensures that the labelled dose of 420 mg can be withdrawn from each vial.

- sweating
- feeling weak and unwell
- inflammation of the breast: mastitis
- inflammation of the liver
- depression
- kidney disorders
- increased muscle tone or tension (hypertonia)
- asthma
- infection of lungs
- pain in the arms and/or legs
- lung disorders
- tooth pain
- back pain
- sleepiness (somnolence)
- haemorrhoids (swelling of blood vessels around the back passage)
- acne
- itchiness
- leg cramps

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people):

- stiffness
- fatigue
- wheezing
- information or scarring of the lungs

Rare side effects (may affect up to 1 in 1 000 people):

anaphylactic reactions (serious sudden allergic reactions with symptoms such as red, itchy skin, difficulty breathing or feeling dizzy or faint)

Side effects of not known frequency (frequency cannot be estimated from the available data):

- abnormal or prolonged clotting
- high potassium levels
- swelling or bleeding at the back of the eyes
- shock or dangerous decrease of blood pressure causing symptoms like rapid, shallow breathing, cold, clammy skin, a rapid, weak pulse, dizziness, weakness and fainting
- abnormal heart rhythm
- respiratory failure
- respiratory distress or fluid in the lungs
- acute narrowing of the airways
- abnormally low oxygen levels in the blood
- difficulty in breathing when lying flat
- liver damage
- swelling of the face, lips and throat
- kidney failure
- abnormally low levels of fluid around baby in womb
- failure of lungs to develop in the womb
- abnormal kidney development in the womb

Some of the side effects you experience may be due to your underlying breast cancer. If you receive Ogivri in combination with chemotherapy, some of them may also be due to the chemotherapy.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. You should report any side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via HPRA, Pharmacovigilance, website: www.hpra.ie. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Ogivri

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the outer carton and on the vial label after EXP. The expiry date refers to the date in which the medicine is stored in a refrigerator (2 °C - 8 °C).

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the outer carton and on the vial label after EXP. The expiry date refers to the date in which the medicine is stored in a refrigerator (2 °C - 8 °C).

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the outer carton and on the vial label after EXP. The expiry date refers to the date in which the medicine is stored in a refrigerator (2 °C - 8 °C).

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the outer carton and on the vial label after EXP. The expiry date refers to the date in which the medicine is stored in a refrigerator (2 °C - 8 °C).

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the outer carton and on the vial label after EXP. The expiry date refers to the date in which the medicine is stored in a refrigerator (2 °C - 8 °C).

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the outer carton and on the vial label after EXP. The expiry date refers to the date in which the medicine is stored in a refrigerator (2 °C - 8 °C).

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the outer carton and on the vial label after EXP. The expiry date refers to the date in which the medicine is stored in a refrigerator (2 °C - 8 °C).

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the outer carton and on the vial label after EXP. The expiry date refers to the date in which the medicine is stored in a refrigerator (2 °C - 8 °C).

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the outer carton and on the vial label after EXP. The expiry date refers to the date in which the medicine is stored in a refrigerator (2 °C - 8 °C).

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the outer carton and on the vial label after EXP. The expiry date refers to the date in which the medicine is stored in a refrigerator (2 °C - 8 °C).

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the outer carton and on the vial label after EXP. The expiry date refers to the date in which the medicine is stored in a refrigerator (2 °C - 8 °C).

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the outer carton and on the vial label after EXP. The expiry date refers to the date in which the medicine is stored in a refrigerator (2 °C - 8 °C).

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the outer carton and on the vial label after EXP. The expiry date refers to the date in which the medicine is stored in a refrigerator (2 °C - 8 °C).

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the outer carton and on the vial label after EXP. The expiry date refers to the date in which the medicine is stored in a refrigerator (2 °C - 8 °C).

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the outer carton and on the vial label after EXP. The expiry date refers to the date in which the medicine is stored in a refrigerator (2 °C - 8 °C).

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the outer carton and on the vial label after EXP. The expiry date refers to the date in which the medicine is stored in a refrigerator (2 °C - 8 °C).

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the outer carton and on the vial label after EXP. The expiry date refers to the date in which the medicine is stored in a refrigerator (2 °C - 8 °C).

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the outer carton and on the vial label after EXP. The expiry date refers to the date in which the medicine is stored in a refrigerator (2 °C - 8 °C).

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the outer carton and on the vial label after EXP. The expiry date refers to the date in which the medicine is stored in a refrigerator (2 °C - 8 °C).

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the outer carton and on the vial label after EXP. The expiry date refers to the date in which the medicine is stored in a refrigerator (2 °C - 8 °C).

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the outer carton and on the vial label after EXP. The expiry date refers to the date in which the medicine is stored in a refrigerator (2 °C - 8 °C).

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the outer carton and on the vial label after EXP. The expiry date refers to the date in which the medicine is stored in a refrigerator (2 °C - 8 °C).

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the outer carton and on the vial label after EXP. The expiry date refers to the date in which the medicine is stored in a refrigerator (2 °C - 8 °C).

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the outer carton and on the vial label after EXP. The expiry date refers to the date in which the medicine is stored in a refrigerator (2 °C - 8 °C).

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the outer carton and on the vial label after EXP. The expiry date refers to the date in which the medicine is stored in a refrigerator (2 °C - 8 °C).

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the outer carton and on the vial label after EXP. The expiry date refers to the date in which the medicine is stored in a refrigerator (2 °C - 8 °C).

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the outer carton and on the vial label after EXP. The expiry date refers to the date in which the medicine is stored in a refrigerator (2 °C - 8 °C).

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the outer carton and on the vial label after EXP. The expiry date refers to the date in which the medicine is stored in a refrigerator (2 °C - 8 °C).

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the outer carton and on the vial label after EXP. The expiry date refers to the date in which the medicine is stored in a refrigerator (2 °C - 8 °C).

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the outer carton and on the vial label after EXP. The expiry date refers to the date in which the medicine is stored in a refrigerator (2 °C - 8 °C).

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the outer carton and on the vial label after EXP. The expiry date refers to the date in which the medicine is stored in a refrigerator (2 °C - 8 °C).

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the outer carton and on the vial label after EXP. The expiry date refers to the date in which the medicine is stored in a refrigerator (2 °C - 8 °C).

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the outer carton and on the vial label after EXP. The expiry date refers to the date in which the medicine is stored in a refrigerator (2 °C - 8 °C).

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the outer carton and on the vial label after EXP. The expiry date refers to the date in which the medicine is stored in a refrigerator (2 °C - 8 °C).

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the outer carton and on the vial label after EXP. The expiry date refers to the date in which the medicine is stored in a refrigerator (2 °C - 8 °C).

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the outer carton and on the vial label after EXP. The expiry date refers to the date in which the medicine is stored in a refrigerator (2 °C - 8 °C).

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the outer carton and on the vial label after EXP. The expiry date refers to the date in which the medicine is stored in a refrigerator (2 °C - 8 °C).

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the outer carton and on the vial label after EXP. The expiry date refers to the date in which the medicine is stored in a refrigerator (2 °C

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Уповноважений
представник
Катерина Федьків
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ



1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Ogivri 150 mg powder for concentrate for solution for infusion
Ogivri 420 mg powder for concentrate for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Ogivri 150 mg powder for concentrate for solution for infusion

One vial contains 150 mg of trastuzumab, a humanised IgG1 monoclonal antibody produced by mammalian (Chinese hamster ovary) cell suspension culture and purified by affinity and ion exchange chromatography including specific viral inactivation and removal procedures.

Ogivri 420 mg powder for concentrate for solution for infusion

One vial contains 420 mg of trastuzumab, a humanised IgG1 monoclonal antibody produced by mammalian (Chinese hamster ovary) cell suspension culture and purified by affinity and ion exchange chromatography including specific viral inactivation and removal procedures.

The reconstituted Ogivri solution contains 21 mg/mL of trastuzumab.

Excipient with known effect

Each 150 mg vial contains 115.2 mg sorbitol (E420).
Each 420 mg vial contains 322.6 mg sorbitol (E420).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for concentrate for solution for infusion (powder for concentrate).

White to pale yellow lyophilised powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

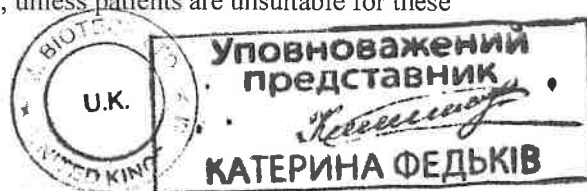
4.1 Therapeutic indications

Breast cancer

Metastatic breast cancer

Ogivri is indicated for the treatment of adult patients with HER2 positive metastatic breast cancer (MBC):

- as monotherapy for the treatment of those patients who have received at least two chemotherapy regimens for their metastatic disease. Prior chemotherapy must have included at least an anthracycline and a taxane unless patients are unsuitable for these treatments. Hormone receptor positive patients must also have failed hormonal therapy, unless patients are unsuitable for these treatments



- in combination with paclitaxel for the treatment of those patients who have not received chemotherapy for their metastatic disease and for whom an anthracycline is not suitable
- in combination with docetaxel for the treatment of those patients who have not received chemotherapy for their metastatic disease
- in combination with an aromatase inhibitor for the treatment of postmenopausal patients with hormone-receptor positive MBC, not previously treated with trastuzumab.

Early breast cancer

Ogivri is indicated for the treatment of adult patients with HER2 positive early breast cancer (EBC):

- following surgery, chemotherapy (neoadjuvant or adjuvant) and radiotherapy (if applicable) (see section 5.1)
- following adjuvant chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide, in combination with paclitaxel or docetaxel
- in combination with adjuvant chemotherapy consisting of docetaxel and carboplatin.
- in combination with neoadjuvant chemotherapy followed by adjuvant Ogivri therapy, for locally advanced (including inflammatory) disease or tumours > 2 cm in diameter (see sections 4.4 and 5.1).

Ogivri should only be used in patients with metastatic or EBC whose tumours have either HER2 overexpression or HER2 gene amplification as determined by an accurate and validated assay (see sections 4.4 and 5.1).

Metastatic gastric cancer

Ogivri in combination with capecitabine or 5-fluorouracil and cisplatin is indicated for the treatment of adult patients with HER2 positive metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction who have not received prior anti-cancer treatment for their metastatic disease.

Ogivri should only be used in patients with metastatic gastric cancer (MGC) whose tumours have HER2 overexpression as defined by IHC2+ and a confirmatory SISH or FISH result, or by an IHC 3+ result. Accurate and validated assay methods should be used (see sections 4.4 and 5.1).

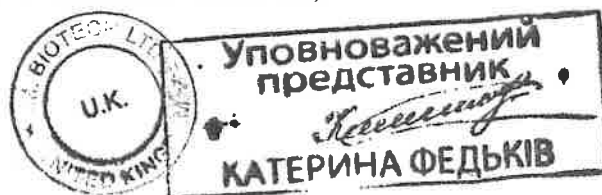
4.2 Posology and method of administration

HER2 testing is mandatory prior to initiation of therapy (see sections 4.4 and 5.1). Trastuzumab treatment should only be initiated by a physician experienced in the administration of cytotoxic chemotherapy (see section 4.4), and should be administered by a healthcare professional only.

Ogivri intravenous formulation is not intended for subcutaneous administration and should be administered via an intravenous infusion only.

If an alternate route of administration is required, other trastuzumab products offering such an option should be used.

In order to prevent medication errors it is important to check the vial labels to ensure that the medicinal product being prepared and administered is Ogivri (trastuzumab) and not another trastuzumab-containing product (e.g. trastuzumab emtansine or trastuzumab deruxtecan).



Posology

Metastatic breast cancer

Three-weekly schedule

The recommended initial loading dose is 8 mg/kg body weight. The recommended maintenance dose at three-weekly intervals is 6 mg/kg body weight, beginning three weeks after the loading dose.

Weekly schedule

The recommended initial loading dose of trastuzumab is 4 mg/kg body weight. The recommended weekly maintenance dose of trastuzumab is 2 mg/kg body weight, beginning one week after the loading dose.

Administration in combination with paclitaxel or docetaxel

In the pivotal trials (H0648g, M77001), paclitaxel or docetaxel was administered the day following the first dose of trastuzumab (for dose, see the Summary of Product Characteristics (SmPC) for paclitaxel or docetaxel) and immediately after the subsequent doses of trastuzumab if the preceding dose of trastuzumab was well tolerated.

Administration in combination with an aromatase inhibitor

In the pivotal trial (BO16216) trastuzumab and anastrozole were administered from day 1. There were no restrictions on the relative timing of trastuzumab and anastrozole at administration (for dose, see the SmPC for anastrozole or other aromatase inhibitors).

Early breast cancer

Three-weekly and weekly schedule

As a three-weekly regimen the recommended initial loading dose of trastuzumab is 8 mg/kg body weight. The recommended maintenance dose of trastuzumab at three-weekly intervals is 6 mg/kg body weight, beginning three weeks after the loading dose.

As a weekly regimen (initial loading dose of 4 mg/kg followed by 2 mg/kg every week) concomitantly with paclitaxel following chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide.

See section 5.1 for chemotherapy combination dosing.

Metastatic gastric cancer

Three-weekly schedule

The recommended initial loading dose is 8 mg/kg body weight. The recommended maintenance dose at three-weekly intervals is 6 mg/kg body weight, beginning three weeks after the loading dose.

Breast cancer and gastric cancer

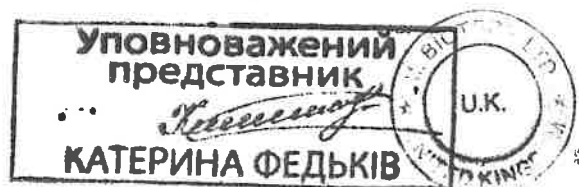
Duration of treatment

Patients with MBC or MGC should be treated with trastuzumab until progression of disease.

Patients with EBC should be treated with trastuzumab for 1 year or until disease recurrence, whichever occurs first; extending treatment in EBC beyond one year is not recommended (see section 5.1).

Dose reduction

No reductions in the dose of trastuzumab were made during clinical trials. Patients may continue therapy during periods of reversible, chemotherapy-induced myelosuppression but they should be monitored carefully for complications of neutropenia during this time. Refer to the SmPC for paclitaxel, docetaxel or aromatase inhibitor for information on dose reduction or delays.



If left ventricular ejection fraction (LVEF) percentage drops ≥ 10 points from baseline AND to below 50 %, treatment should be suspended and a repeat LVEF assessment performed within approximately 3 weeks. If LVEF has not improved, or has declined further, or if symptomatic congestive heart failure (CHF) has developed, discontinuation of trastuzumab should be strongly considered, unless the benefits for the individual patient are deemed to outweigh the risks. All such patients should be referred for assessment by a cardiologist and followed up.

Missed doses

If the patient has missed a dose of trastuzumab by one week or less, then the usual maintenance dose (weekly regimen: 2 mg/kg; three-weekly regimen: 6 mg/kg) should be administered as soon as possible. Do not wait until the next planned cycle. Subsequent maintenance doses should be administered 7 days or 21 days later according to the weekly or three-weekly schedules, respectively.

If the patient has missed a dose of trastuzumab by more than one week, a re-loading dose of trastuzumab should be administered over approximately 90 minutes (weekly regimen: 4 mg/kg; three - weekly regimen: 8 mg/kg) as soon as possible. Subsequent trastuzumab maintenance doses (weekly regimen: 2 mg/kg; three-weekly regimen 6 mg/kg respectively) should be administered 7 days or 21 days later according to the weekly or three-weekly schedules respectively.

Special populations

Dedicated pharmacokinetic studies in the elderly and those with renal or hepatic impairment have not been carried out. In a population pharmacokinetic analysis, age and renal impairment were not shown to affect trastuzumab disposition.

Paediatric population

There is no relevant use of trastuzumab in the paediatric population.

Method of administration

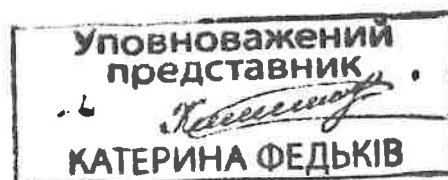
Trastuzumab loading dose should be administered as a 90-minute intravenous infusion. Do not administer as an intravenous push or bolus. Trastuzumab intravenous infusion should be administered by a healthcare provider prepared to manage anaphylaxis and an emergency kit should be available. Patients should be observed for at least six hours after the start of the first infusion and for two hours after the start of the subsequent infusions for symptoms like fever and chills or other infusion-related symptoms (see sections 4.4 and 4.8). Interruption or slowing the rate of the infusion may help control such symptoms. The infusion may be resumed when symptoms abate.

If the initial loading dose was well tolerated, the subsequent doses can be administered as a 30-minute infusion.

For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance, murine proteins, or to any of the excipients listed in section 6.1.
- Severe dyspnoea at rest due to complications of advanced malignancy or requiring supplementary oxygen therapy.



4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

HER2 testing must be performed in a specialised laboratory which can ensure adequate validation of the testing procedures (see section 5.1).

Currently no data from clinical trials are available on re-treatment of patients with previous exposure to trastuzumab in the adjuvant setting.

Cardiac dysfunction

General considerations

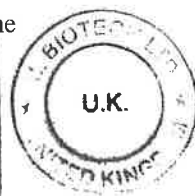
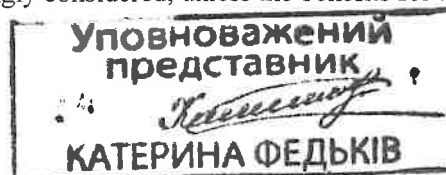
Patients treated with trastuzumab are at increased risk for developing CHF (New York Heart Association [NYHA] Class II-IV) or asymptomatic cardiac dysfunction. These events have been observed in patients receiving trastuzumab therapy alone or in combination with paclitaxel or docetaxel, particularly following anthracycline (doxorubicin or epirubicin) containing chemotherapy. These may be moderate to severe and have been associated with death (see section 4.8). In addition, caution should be exercised in treating patients with increased cardiac risk, e.g. hypertension, documented coronary artery disease, CHF, LVEF of < 55 %, older age.

All candidates for treatment with trastuzumab, but especially those with prior anthracycline and cyclophosphamide (AC) exposure, should undergo baseline cardiac assessment including history and physical examination, electrocardiogram (ECG), echocardiogram, and/or multigated acquisition (MUGA) scan or magnetic resonance imaging. Monitoring may help to identify patients who develop cardiac dysfunction. Cardiac assessments, as performed at baseline, should be repeated every 3 months during treatment and every 6 months following discontinuation of treatment until 24 months from the last administration of trastuzumab. A careful risk-benefit assessment should be made before deciding to treat with trastuzumab.

Trastuzumab may persist in the circulation for up to 7 months after stopping Ogivri treatment based on population pharmacokinetic analysis of all available data (see section 5.2). Patients who receive anthracyclines after stopping trastuzumab may possibly be at increased risk of cardiac dysfunction. If possible, physicians should avoid anthracycline-based therapy for up to 7 months after stopping trastuzumab. If anthracyclines are used, the patient's cardiac function should be monitored carefully.

Formal cardiological assessment should be considered in patients in whom there are cardiovascular concerns following baseline screening. In all patients cardiac function should be monitored during treatment (e.g. every 12 weeks). Monitoring may help to identify patients who develop cardiac dysfunction. Patients who develop asymptomatic cardiac dysfunction may benefit from more frequent monitoring (e.g. every 6 – 8 weeks). If patients have a continued decrease in left ventricular function, but remain asymptomatic, the physician should consider discontinuing therapy if no clinical benefit of trastuzumab therapy has been seen.

The safety of continuation or resumption of trastuzumab in patients who experience cardiac dysfunction has not been prospectively studied. If LVEF percentage drops ≥ 10 points from baseline AND to below 50 %, treatment should be suspended and a repeat LVEF assessment performed within approximately 3 weeks. If LVEF has not improved, or declined further, or symptomatic CHF has developed, discontinuation of trastuzumab should be strongly considered, unless the benefits for the



individual patient are deemed to outweigh the risks. All such patients should be referred for assessment by a cardiologist and followed up.

If symptomatic cardiac failure develops during trastuzumab therapy, it should be treated with standard medicinal products for CHF. Most patients who developed CHF or asymptomatic cardiac dysfunction in pivotal trials improved with standard CHF treatment consisting of an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor or angiotensin receptor blocker (ARB) and a beta-blocker. The majority of patients with cardiac symptoms and evidence of a clinical benefit of trastuzumab treatment continued on therapy without additional clinical cardiac events.

Metastatic breast cancer

Trastuzumab and anthracyclines should not be given concurrently in combination in the MBC setting.

Patients with MBC who have previously received anthracyclines are also at risk of cardiac dysfunction with trastuzumab treatment, although the risk is lower than with concurrent use of trastuzumab and anthracyclines.

Early breast cancer

For patients with EBC, cardiac assessments, as performed at baseline, should be repeated every 3 months during treatment and every 6 months following discontinuation of treatment until 24 months from the last administration of trastuzumab. In patients who receive anthracycline-containing chemotherapy further monitoring is recommended, and should occur yearly up to 5 years from the last administration of trastuzumab, or longer if a continuous decrease of LVEF is observed.

Patients with history of myocardial infarction (MI), angina pectoris requiring medical treatment, history of or existing CHF (NYHA Class II –IV), LVEF of < 55 %, other cardiomyopathy, cardiac arrhythmia requiring medical treatment, clinically significant cardiac valvular disease, poorly controlled hypertension (hypertension controlled by standard medical treatment eligible), and hemodynamic effective pericardial effusion were excluded from adjuvant and neoadjuvant EBC pivotal trials with trastuzumab and therefore treatment cannot be recommended in such patients.

Adjuvant treatment

Trastuzumab and anthracyclines should not be given concurrently in combination in the adjuvant treatment setting.

In patients with EBC an increase in the incidence of symptomatic and asymptomatic cardiac events was observed when trastuzumab was administered after anthracycline-containing chemotherapy compared to administration with a non-anthracycline regimen of docetaxel and carboplatin and was more marked when trastuzumab was administered concurrently with taxanes than when administered sequentially to taxanes. Regardless of the regimen used, most symptomatic cardiac events occurred within the first 18 months. In one of the 3 pivotal studies conducted in which a median follow-up of 5.5 years was available (BCIRG006) a continuous increase in the cumulative rate of symptomatic cardiac or LVEF events was observed in patients who were administered trastuzumab concurrently with a taxane following anthracycline therapy up to 2.37 % compared to approximately 1 % in the two comparator arms (anthracycline plus cyclophosphamide followed by taxane and taxane, carboplatin and trastuzumab).

Risk factors for a cardiac event identified in four large adjuvant studies included advanced age (> 50 years), low LVEF (< 55 %) at baseline, prior to or following the initiation of paclitaxel

treatment, decline in LVEF by 10-15 points, and prior or concurrent use of anti-hypertensive medicinal products.

In patients receiving trastuzumab after completion of adjuvant chemotherapy, the risk of cardiac dysfunction was associated with a higher cumulative dose of anthracycline given prior to initiation of trastuzumab and a body mass index (BMI) > 25 kg/m².

Neoadjuvant-adjuvant treatment

In patients with EBC eligible for neoadjuvant-adjuvant treatment, trastuzumab should be used concurrently with anthracyclines only in chemotherapy-naïve patients and only with low-dose anthracycline regimens i.e. maximum cumulative doses of doxorubicin 180 mg/m² or epirubicin 360 mg/m².

If patients have been treated concurrently with a full course of low-dose anthracyclines and trastuzumab in the neoadjuvant setting, no additional cytotoxic chemotherapy should be given after surgery. In other situations, the decision on the need for additional cytotoxic chemotherapy is determined based on individual factors.

Experience of concurrent administration of trastuzumab with low dose anthracycline regimens is currently limited to the trial MO16432.

In the pivotal trial MO16432, trastuzumab was administered concurrently with neoadjuvant chemotherapy containing three cycles of doxorubicin (cumulative dose 180 mg/m²).

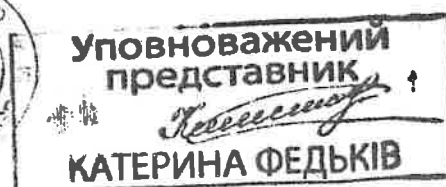
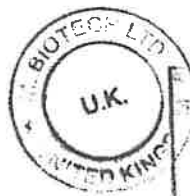
The incidence of symptomatic cardiac dysfunction was 1.7 % in the trastuzumab arm.

Clinical experience is limited in patients above 65 years of age.

Infusion-related reactions (IRRs) and hypersensitivity

Serious IRRs to trastuzumab infusion including dyspnoea, hypotension, wheezing, hypertension, bronchospasm, supraventricular tachyarrhythmia, reduced oxygen saturation, anaphylaxis, respiratory distress, urticaria and angioedema have been reported (see section 4.8). Pre-medication may be used to reduce risk of occurrence of these events. The majority of these events occur during or within 2.5 hours of the start of the first infusion. Should an infusion reaction occur the infusion should be discontinued or the rate of infusion slowed and the patient should be monitored until resolution of all observed symptoms (see section 4.2). These symptoms can be treated with an analgesic/antipyretic such as meperidine or paracetamol, or an antihistamine such as diphenhydramine. The majority of patients experienced resolution of symptoms and subsequently received further infusions of trastuzumab. Serious reactions have been treated successfully with supportive therapy such as oxygen, beta agonists, and corticosteroids. In rare cases, these reactions are associated with a clinical course culminating in a fatal outcome. Patients experiencing dyspnoea at rest due to complications of advanced malignancy and comorbidities may be at increased risk of a fatal infusion reaction. Therefore, these patients should not be treated with trastuzumab (see section 4.3).

Initial improvement followed by clinical deterioration and delayed reactions with rapid clinical deterioration have also been reported. Fatalities have occurred within hours and up to one week following infusion. On very rare occasions, patients have experienced the onset of infusion symptoms and pulmonary symptoms more than six hours after the start of the trastuzumab infusion. Patients should be warned of the possibility of such a late onset and should be instructed to contact their physician if these symptoms occur.



Pulmonary events

Severe pulmonary events have been reported with the use of trastuzumab in the post-marketing setting (see section 4.8). These events have occasionally been fatal. In addition, cases of interstitial lung disease including lung infiltrates, acute respiratory distress syndrome, pneumonia, pneumonitis, pleural effusion, respiratory distress, acute pulmonary oedema and respiratory insufficiency have been reported. Risk factors associated with interstitial lung disease include prior or concomitant therapy with other anti-neoplastic therapies known to be associated with it such as taxanes, gemcitabine, vinorelbine and radiation therapy. These events may occur as part of an infusion-related reaction or with a delayed onset. Patients experiencing dyspnoea at rest due to complications of advanced malignancy and comorbidities may be at increased risk of pulmonary events. Therefore, these patients should not be treated with trastuzumab (see section 4.3). Caution should be exercised for pneumonitis, especially in patients being treated concomitantly with taxanes.

Excipients

Sorbitol content

Ogivri 150 mg contains 115.2 mg sorbitol in each vial.

Ogivri 420 mg contains 322.6 mg sorbitol in each vial.

Patients with hereditary fructose intolerance (HFI) must not be given this medicinal product unless strictly necessary.

A detailed history with regards to HFI symptoms has to be taken of each patient prior to being given this medicinal product.

Sodium

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

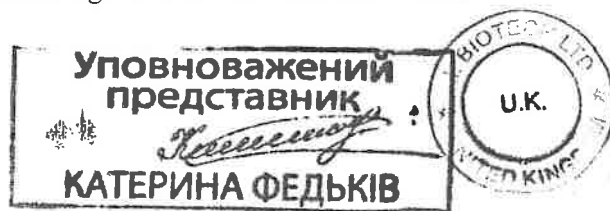
No interaction studies have been performed. Clinically significant interactions between trastuzumab and the concomitant medicinal products used in clinical trials have not been observed.

Effect of trastuzumab on the pharmacokinetics of other antineoplastic agents

Pharmacokinetic data from studies BO15935 and M77004 in women with HER2-positive MBC suggested that exposure to paclitaxel and doxorubicin (and their major metabolites 6- α hydroxyl-paclitaxel, POH, and doxorubicinol, DOL) was not altered in the presence of trastuzumab (8 mg/kg or 4 mg/kg intravenous loading dose followed by 6 mg/kg q3w or 2 mg/kg q1w intravenous, respectively).

However, trastuzumab may elevate the overall exposure of one doxorubicin metabolite, (7-deoxy-13 dihydro-doxorubicinone, D7D). The bioactivity of D7D and the clinical impact of the elevation of this metabolite were unclear.

Data from study JP16003, a single-arm study of trastuzumab (4 mg/kg intravenous loading dose and 2 mg/kg intravenous weekly) and docetaxel (60 mg/m² intravenous) in Japanese women with HER2-positive MBC, suggested that concomitant administration of trastuzumab had no effect on the single dose pharmacokinetics of docetaxel. Study JP19959 was a sub study of BO18255 (ToGA) performed in male and female Japanese patients with advanced gastric cancer (AGC) to study the pharmacokinetics of capecitabine and cisplatin when used with or without trastuzumab. The results of this sub study suggested that the exposure to the bioactive metabolites (e.g. 5-FU) of capecitabine was not affected by concurrent use of cisplatin or by concurrent use of cisplatin plus trastuzumab. However, capecitabine itself showed higher concentrations and a longer half-life when combined with



trastuzumab. The data also suggested that the pharmacokinetics of cisplatin were not affected by concurrent use of capecitabine or by concurrent use of capecitabine plus trastuzumab.

Pharmacokinetic data from Study H4613g/GO01305 in patients with metastatic or locally advanced inoperable HER2-positive cancer suggested that trastuzumab had no impact on the PK of carboplatin.

Effect of antineoplastic agents on trastuzumab pharmacokinetics

By comparison of simulated serum trastuzumab concentrations after trastuzumab monotherapy (4 mg/kg loading/2 mg/kg q1w intravenous) and observed serum concentrations in Japanese women with HER2-positive MBC (study JP16003) no evidence of a PK effect of concurrent administration of docetaxel on the pharmacokinetics of trastuzumab was found.

Comparison of PK results from two phase II studies (BO15935 and M77004) and one phase III study (H0648g) in which patients were treated concomitantly with trastuzumab and paclitaxel and two phase II studies in which trastuzumab was administered as monotherapy (W016229 and MO16982), in women with HER2-positive MBC indicates that individual and mean trastuzumab trough serum concentrations varied within and across studies but there was no clear effect of the concomitant administration of paclitaxel on the pharmacokinetics of trastuzumab. Comparison of trastuzumab PK data from Study M77004 in which women with HER2-positive MBC were treated concomitantly with trastuzumab, paclitaxel and doxorubicin to trastuzumab PK data in studies where trastuzumab was administered as monotherapy (H0649g) or in combination with anthracycline plus cyclophosphamide or paclitaxel (Study H0648g), suggested no effect of doxorubicin and paclitaxel on the pharmacokinetics of trastuzumab.

Pharmacokinetic data from Study H4613g/GO01305 suggested that carboplatin had no impact on the PK of trastuzumab.

The administration of concomitant anastrozole did not appear to influence the pharmacokinetics of trastuzumab.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

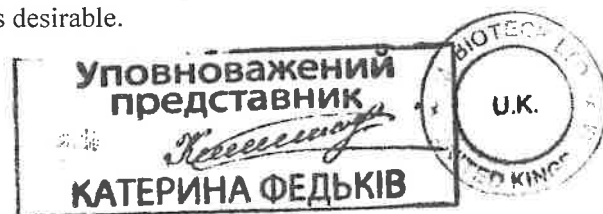
Women of childbearing potential

Women of childbearing potential should be advised to use effective contraception during treatment with trastuzumab and for 7 months after treatment has concluded (see section 5.2).

Pregnancy

Reproduction studies have been conducted in Cynomolgus monkeys at doses up to 25 times that of the weekly human maintenance dose of 2 mg/kg trastuzumab intravenous formulation and have revealed no evidence of impaired fertility or harm to the foetus. Placental transfer of trastuzumab during the early (days 20 – 50 of gestation) and late (days 120 – 150 of gestation) foetal development period was observed. It is not known whether trastuzumab can affect reproductive capacity. As animal reproduction studies are not always predictive of human response, trastuzumab should be avoided during pregnancy unless the potential benefit for the mother outweighs the potential risk to the foetus.

In the post-marketing setting, cases of foetal renal growth and/or function impairment in association with oligohydramnios, some associated with fatal pulmonary hypoplasia of the foetus, have been reported in pregnant women receiving trastuzumab. Women who become pregnant should be advised of the possibility of harm to the foetus. If a pregnant woman is treated with trastuzumab, or if a patient becomes pregnant while receiving trastuzumab or within 7 months following the last dose of trastuzumab, close monitoring by a multidisciplinary team is desirable.



Breast-feeding

A study conducted in Cynomolgus monkeys at doses 25 times that of the weekly human maintenance dose of 2 mg/kg trastuzumab intravenous formulation from days 120 to 150 of pregnancy demonstrated that trastuzumab is secreted in the milk postpartum. The exposure to trastuzumab in utero and presence of trastuzumab in the serum of infant monkeys was not associated with any adverse effects on their growth or development from birth to 1 month of age. It is not known whether trastuzumab is secreted in human milk. As human IgG1 is secreted into human milk, and the potential for harm to the infant is unknown, women should not breast-feed during trastuzumab therapy and for 7 months after the last dose.

Fertility

There is no fertility data available.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Ogivri has a minor influence on the ability to drive and use machines (see section 4.8). Dizziness and somnolence may occur during treatment with Ogivri (see section 4.8). Patients experiencing infusion-related symptoms (see section 4.4) should be advised not to drive and use machines until symptoms abate.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Amongst the most serious and/or common adverse reactions reported in trastuzumab usage (intravenous and subcutaneous formulations) to date are cardiac dysfunction, infusion-related reactions, haematotoxicity (in particular neutropenia), infections and pulmonary adverse reactions.

Tabulated list of adverse reactions

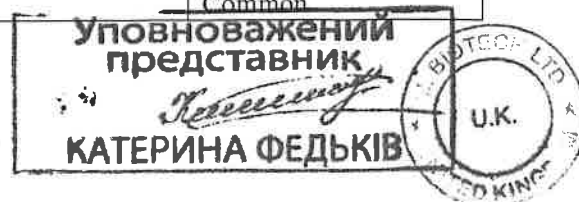
In this section, the following categories of frequency have been used: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ to $< 1/1\,000$), very rare ($< 1/10\,000$), not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Presented in Table 1 are adverse reactions that have been reported in association with the use of intravenous trastuzumab alone or in combination with chemotherapy in pivotal clinical trials and in the post-marketing setting.

All the terms included are based on the highest percentage seen in pivotal clinical trials. In addition, terms reported in the post marketing setting are included in Table 1.

Table 1 Undesirable effects reported with intravenous trastuzumab monotherapy or in combination with chemotherapy in pivotal clinical trials (N = 8386) and in post-marketing

System organ class	Adverse reaction	Frequency
Infections and infestations	Infection	Very common
	Nasopharyngitis	Very common
	Neutropenic sepsis	Common
	Cystitis	Common
	Influenza	Common
	Sinusitis	Common
	Skin infection	Common



System organ class	Adverse reaction	Frequency
	Rhinitis	Common
	Upper respiratory tract infection	Common
	Urinary tract infection	Common
	Pharyngitis	Common
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps)	Malignant neoplasm progression	Not known
	Neoplasm progression	Not known
Blood and lymphatic system disorders	Febrile neutropenia	Very common
	Anaemia	Very common
	Neutropenia	Very common
	White blood cell count decreased/leukopenia	Very common
	Thrombocytopenia	Very common
	Hypoprothrombinaemia	Not known
	Immune thrombocytopenia	Not known
Immune system disorders	Hypersensitivity	Common
	⁺ Anaphylactic reaction	Rare
	⁺ Anaphylactic shock	Rare
Metabolism and nutrition disorders	Weight decreased/Weight loss	Very common
	Anorexia	Very common
	Tumour lysis syndrome	Not known
	Hyperkalaemia	Not known
Psychiatric disorders	Insomnia	Very common
	Anxiety	Common
	Depression	Common
Nervous system disorders	¹ Tremor	Very common
	Dizziness	Very common
	Headache	Very common
	Paraesthesia	Very common
	Dysgeusia	Very common
	Peripheral neuropathy	Common
	Hypertonia	Common
	Somnolence	Common
Eye disorders	Conjunctivitis	Very common
	Lacrimation increased	Very common
	Dry eye	Common
	Papilloedema	Not known
	Retinal haemorrhage	Not known
Ear and labyrinth disorders	Deafness	Uncommon
Cardiac disorders	¹ Blood pressure decreased	Very common
	¹ Blood pressure increased	Very common
	¹ Heart beat irregular	Very common
	¹ Cardiac flutter	Very common
	Ejection fraction decreased*	Very common
	⁺ Cardiac failure (congestive)	Common
	⁺ ¹ Supraventricular tachyarrhythmia	Common
	Cardiomyopathy	Common
	¹ Palpitation	Common
	Pericardial effusion	Uncommon
	Cardiogenic shock	Not known
	Gallop rhythm present	Not known

Уповноважений
представник
Катерина Федьків
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ



System organ class	Adverse reaction	Frequency
Vascular disorders	Hot flush	Very common
	⁺ [†] Hypotension	Common
	Vasodilatation	Common
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	⁺ Dyspnoea	Very common
	Cough	Very common
	Epistaxis	Very common
	Rhinorrhoea	Very common
	⁺ Pneumonia	Common
	Asthma	Common
	Lung disorder	Common
	⁺ Pleural effusion	Common
	⁺ [†] Wheezing	Uncommon
	Pneumonitis	Uncommon
	⁺ Pulmonary fibrosis	Not known
	⁺ Respiratory distress	Not known
	⁺ Respiratory failure	Not known
	⁺ Lung infiltration	Not known
	⁺ Acute pulmonary oedema	Not known
	⁺ Acute respiratory distress syndrome	Not known
	⁺ Bronchospasm	Not known
	⁺ Hypoxia	Not known
	⁺ Oxygen saturation decreased	Not known
	Laryngeal oedema	Not known
	Orthopnoea	Not known
	Pulmonary oedema	Not known
	Interstitial lung disease	Not known
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	Very common
	Vomiting	Very common
	Nausea	Very common
	[†] Lip swelling	Very common
	Abdominal pain	Very common
	Dyspepsia	Very common
	Constipation	Very common
	Stomatitis	Very common
	Haemorrhoids	Common
	Dry mouth	Common
	Hepatocellular injury	Common
Hepatobiliary disorders	Hepatitis	Common
	Liver tenderness	Common
	Jaundice	Rare
Skin and subcutaneous tissue disorders	[†] Erythema	Very common
	Rash	Very common
	[†] Swelling face	Very common
	Alopecia	Very common
	Nail disorder	Very common
	Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	Very common
	Acne	Common
	Dry skin	Common
	Ecchymosis	Common
	Hyperhidrosis	Common

System organ class	Adverse reaction	Frequency
	Maculopapular rash	Common
	Pruritus	Common
	Onychoclasia	Common
	Dermatitis	Common
	Urticaria	Uncommon
	Angioedema	Not known
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia	Very common
	¹ Muscle tightness	Very common
	Myalgia	Very common
	Arthritis	Common
	Back pain	Common
	Bone pain	Common
	Muscle spasms	Common
	Neck Pain	Common
	Pain in extremity	Common
Renal and urinary disorders	Renal disorder	Common
	Glomerulonephritis membranous	Not known
	Glomerulonephropathy	Not known
	Renal failure	Not known
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	Oligohydramnios	Not known
	Renal hypoplasia	Not known
	Pulmonary hypoplasia	Not known
Reproductive system and breast disorders	Breast inflammation/mastitis	Common
General disorders and administration site conditions	Asthenia	Very common
	Chest pain	Very common
	Chills	Very common
	Fatigue	Very common
	Influenza-like symptoms	Very common
	Infusion related reaction	Very common
	Pain	Very common
	Pyrexia	Very common
	Mucosal inflammation	Very common
	Peripheral oedema	Very common
	Malaise	Common
	Oedema	Common
Injury, poisoning and procedural complications	Contusion	Common

⁺ Denotes adverse reactions that have been reported in association with a fatal outcome.

¹ Denotes adverse reactions that are reported largely in association with Infusion-related reactions. Specific percentages for these are not available.

* Observed with combination therapy following anthracyclines and combined with taxanes

Description of selected adverse reactions

Cardiac dysfunction

Congestive heart failure (NYHA Class II – IV) is a common adverse reaction associated with the use of trastuzumab and has been associated with a fatal outcome (see section 4.4). Signs and symptoms of cardiac dysfunction such as dyspnoea, orthopnoea, increased cough, pulmonary oedema, S3 gallop, or



reduced ventricular ejection fraction, have been observed in patients treated with trastuzumab (see section 4.4).

In 3 pivotal clinical trials of adjuvant trastuzumab given in combination with chemotherapy, the incidence of grade 3/4 cardiac dysfunction (specifically symptomatic Congestive Heart Failure) was similar in patients who were administered chemotherapy alone (i.e. did not receive trastuzumab) and in patients who were administered trastuzumab sequentially after a taxane (0.3 - 0.4 %). The rate was highest in patients who were administered trastuzumab concurrently with a taxane (2.0 %). In the neoadjuvant setting, the experience of concurrent administration of trastuzumab and low dose anthracycline regimen is limited (see section 4.4).

When trastuzumab was administered after completion of adjuvant chemotherapy NYHA Class III - IV heart failure was observed in 0.6 % of patients in the one-year arm after a median follow-up of 12 months. In study BO16348, after a median follow-up of 8 years the incidence of severe CHF (NYHA Class III & IV) in the trastuzumab 1 year treatment arm was 0.8 %, and the rate of mild symptomatic and asymptomatic left ventricular dysfunction was 4.6 %.

Reversibility of severe CHF (defined as a sequence of at least two consecutive LVEF values ≥ 50 % after the event) was evident for 71.4 % of trastuzumab-treated patients. Reversibility of mild symptomatic and asymptomatic left ventricular dysfunction was demonstrated for 79.5 % of patients. Approximately 17 % of cardiac dysfunction related events occurred after completion of trastuzumab.

In the pivotal metastatic trials of intravenous trastuzumab, the incidence of cardiac dysfunction varied between 9 % and 12 % when it was combined with paclitaxel compared with 1 % – 4 % for paclitaxel alone. For monotherapy, the rate was 6 % – 9 %. The highest rate of cardiac dysfunction was seen in patients receiving trastuzumab concurrently with anthracycline/cyclophosphamide (27 %), and was significantly higher than for anthracycline/cyclophosphamide alone (7 % – 10 %). In a subsequent trial with prospective monitoring of cardiac function, the incidence of symptomatic CHF was 2.2 % in patients receiving trastuzumab and docetaxel, compared with 0 % in patients receiving docetaxel alone. Most of the patients (79 %) who developed cardiac dysfunction in these trials experienced an improvement after receiving standard treatment for CHF.

Infusion reactions, allergic-like reactions and hypersensitivity

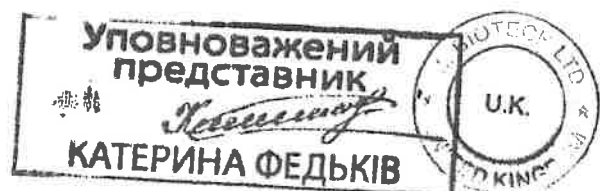
It is estimated that approximately 40 % of patients who are treated with trastuzumab will experience some form of infusion-related reaction. However, the majority of infusion-related reactions are mild to moderate in intensity (NCI-CTC grading system) and tend to occur earlier in treatment, i.e. during infusions one, two and three and lessen in frequency in subsequent infusions. Reactions include chills, fever, dyspnoea, hypotension, wheezing, bronchospasm, tachycardia, reduced oxygen saturation, respiratory distress, rash, nausea, vomiting and headache (see section 4.4). The rate of infusion-related reactions of all grades varied between studies depending on the indication, the data collection methodology, and whether trastuzumab was given concurrently with chemotherapy or as monotherapy.

Severe anaphylactic reactions requiring immediate additional intervention can occur usually during either the first or second infusion of trastuzumab (see section 4.4) and have been associated with a fatal outcome.

Anaphylactoid reactions have been observed in isolated cases.

Haematotoxicity

Febrile neutropenia, leukopenia, anaemia, thrombocytopenia and neutropenia occurred very commonly. The frequency of occurrence of hypoprothrombinemia is not known. The risk of neutropenia may be slightly increased when trastuzumab is administered with docetaxel following anthracycline therapy.



Pulmonary events

Severe pulmonary adverse reactions occur in association with the use of trastuzumab and have been associated with a fatal outcome. These include, but are not limited to, pulmonary infiltrates, acute respiratory distress syndrome, pneumonia, pneumonitis, pleural effusion, respiratory distress, acute pulmonary oedema and respiratory insufficiency (see section 4.4).

Details of risk minimisation measures that are consistent with the EU Risk Management Plan are presented in (section 4.4) Warnings and Precautions.

Immunogenicity

In the neoadjuvant-adjuvant EBC study (BO22227), at a median follow-up exceeding 70 months, 10.1 % (30/296) of patients treated with trastuzumab intravenous developed antibodies against trastuzumab.

Neutralizing anti-trastuzumab antibodies were detected in post-baseline samples in 2 of 30 patients in the trastuzumab intravenous arm.

The clinical relevance of these antibodies is not known. The presence of anti-trastuzumab antibodies had no impact on pharmacokinetics, efficacy (determined by pathological Complete Response [pCR] and event free survival [EFS]) and safety determined by occurrence of administration related reactions (ARRs) of trastuzumab intravenous.

There are no immunogenicity data available for trastuzumab in gastric cancer.

Switching treatment between trastuzumab intravenous and trastuzumab subcutaneous formulation and vice versa.

Study MO22982 investigated switching between the trastuzumab intravenous and trastuzumab subcutaneous formulation with a primary objective to evaluate patient preference for either intravenous or the subcutaneous route of trastuzumab administration. In this trial, 2 cohorts (one using subcutaneous formulation in vial and one using subcutaneous formulation in administration system) were investigated using a 2-arm, cross-over design with 488 patients being randomized to one of two different three-weekly Trastuzumab treatment sequences (intravenous [Cycles 1 - 4] → subcutaneous [Cycles 5 - 8], or subcutaneous [Cycles 1 - 4] → intravenous [Cycles 5 - 8]). Patients were either naïve to trastuzumab intravenous treatment (20.3 %) or pre-exposed to trastuzumab intravenous (79.7 %). For the sequence intravenous → subcutaneous (subcutaneous vial and subcutaneous formulation in administration system cohorts combined), adverse event rates (all grades) were described pre-switching (Cycles 1 - 4) and post-switching (Cycles 5 - 8) as 53.8 % vs. 56.4 %, respectively; for the sequence subcutaneous → intravenous (subcutaneous vial and subcutaneous formulation in administration system cohorts combined), adverse event rates (all grades) were described pre- and post-switching as 65.4 % vs. 48.7 %, respectively.

Pre-switching rates (Cycles 1 - 4) for serious adverse events, grade 3 adverse events and treatment discontinuations due to adverse events were low (< 5 %) and similar to post-switching rates (Cycles 5 - 8). No grade 4 or grade 5 adverse events were reported.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

There is no experience with overdose in human clinical trials. Single doses of trastuzumab alone greater than 10 mg/kg have not been administered in the clinical trials; a maintenance dose of 10 mg/kg q3w following a loading dose of 8 mg/kg has been studied in a clinical trial with metastatic gastric cancer patients. Doses up to this level were well tolerated.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, monoclonal antibodies, ATC code: L01XC03

Ogivri is a biosimilar medicinal product. Detailed information is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

Trastuzumab is a recombinant humanised IgG1 monoclonal antibody against the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2). Overexpression of HER2 is observed in 20 % - 30 % of primary breast cancers. Studies of HER2-positivity rates in gastric cancer (GC) using immunohistochemistry (IHC) and fluorescence *in situ* hybridization (FISH) or chromogenic *in situ* hybridization (CISH) have shown that there is a broad variation of HER2-positivity ranging from 6.8 % to 34.0 % for IHC and 7.1 % to 42.6 % for FISH. Studies indicate that breast cancer patients whose tumours overexpress HER2 have a shortened disease-free survival compared to patients whose tumours do not overexpress HER2. The extracellular domain of the receptor (ECD, p105) can be shed into the blood stream and measured in serum samples.

Mechanism of action

Trastuzumab binds with high affinity and specificity to sub-domain IV, a juxta-membrane region of HER2's extracellular domain. Binding of trastuzumab to HER2 inhibits ligand-independent HER2 signalling and prevents the proteolytic cleavage of its extracellular domain, an activation mechanism of HER2. As a result, trastuzumab has been shown, in both *in vitro* assays and in animals, to inhibit the proliferation of human tumour cells that overexpress HER2. Additionally, trastuzumab is a potent mediator of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC). *In vitro*, trastuzumab-mediated ADCC has been shown to be preferentially exerted on HER2 overexpressing cancer cells compared with cancer cells that do not overexpress HER2.

Detection of HER2 overexpression or HER2 gene amplification

Detection of HER2 overexpression or HER2 gene amplification in breast cancer

Trastuzumab should only be used in patients whose tumours have HER2 overexpression or HER2 gene amplification as determined by an accurate and validated assay. HER2 overexpression should be detected using an immunohistochemistry (IHC)-based assessment of fixed tumour blocks (see section 4.4). HER2 gene amplification should be detected using fluorescence *in situ* hybridisation (FISH) or chromogenic *in situ* hybridisation (CISH) of fixed tumour blocks. Patients are eligible for Ogivri treatment if they show strong HER2 overexpression as described by a 3+ score by IHC or a positive FISH or CISH result.

To ensure accurate and reproducible results, the testing must be performed in a specialised laboratory, which can ensure validation of the testing procedures.



The recommended scoring system to evaluate the IHC staining patterns is as stated in Table 2:

Table 2 **Recommended scoring system to evaluate the IHC staining patterns in breast cancer**

Score	Staining pattern	HER2 overexpression assessment
0	No staining is observed or membrane staining is observed in < 10 % of the tumour cells	Negative
1+	A faint/barely perceptible membrane staining is detected in > 10 % of the tumour cells. The cells are only stained in part of their membrane.	Negative
2+	A weak to moderate complete membrane staining is detected in > 10 % of the tumour cells.	Equivocal
3+	Strong complete membrane staining is detected in > 10 % of the tumour cells.	Positive

In general, FISH is considered positive if the ratio of the HER2 gene copy number per tumour cell to the chromosome 17 copy number is greater than or equal to 2, or if there are more than 4 copies of the HER2 gene per tumour cell if no chromosome 17 control is used.

In general, CISH is considered positive if there are more than 5 copies of the HER2 gene per nucleus in greater than 50 % of tumour cells.

For full instructions on assay performance and interpretation please refer to the package inserts of validated FISH and CISH assays. Official recommendations on HER2 testing may also apply.

For any other method that may be used for the assessment of HER2 protein or gene expression, the analyses should only be performed by laboratories that provide adequate state-of-the-art performance of validated methods. Such methods must clearly be precise and accurate enough to demonstrate overexpression of HER2 and must be able to distinguish between moderate (congruent with 2+) and strong (congruent with 3+) overexpression of HER2.

Detection of HER2 over expression or HER2 gene amplification in gastric cancer

Only an accurate and validated assay should be used to detect HER2 over expression or HER2 gene amplification. IHC is recommended as the first testing modality and in cases where HER2 gene amplification status is also required, either a silver-enhanced *in situ* hybridization (SISH) or a FISH technique must be applied. SISH technology is however, recommended to allow for the parallel evaluation of tumour histology and morphology. To ensure validation of testing procedures and the generation of accurate and reproducible results, HER2 testing must be performed in a laboratory staffed by trained personnel. Full instructions on assay performance and results interpretation should be taken from the product information leaflet provided with the HER2 testing assays used.

In the ToGA (BO18255) trial, patients whose tumours were either IHC3+ or FISH positive were defined as HER2 positive and thus included in the trial. Based on the clinical trial results, the beneficial effects were limited to patients with the highest level of HER2 protein overexpression, defined by a 3+ score by IHC, or a 2+ score by IHC and a positive FISH result.

In a method comparison study (study D008548) a high degree of concordance (> 95 %) was observed for SISH and FISH techniques for the detection of HER2 gene amplification in gastric cancer patients. HER2 over expression should be detected using an immunohistochemistry (IHC)-based assessment of fixed tumour blocks; HER2 gene amplification should be detected using *in situ* hybridisation using either SISH or FISH on fixed tumour blocks.

The recommended scoring system to evaluate the IHC staining patterns is as stated in Table 3:

Table 3 Recommended scoring system to evaluate the IHC staining patterns in gastric cancer

Score	Surgical specimen - staining pattern	Biopsy specimen – staining pattern	HER2 overexpression assessment
0	No reactivity or membranous reactivity in < 10 % of tumour cells	No reactivity or membranous reactivity in any tumour cell	Negative
1+	Faint/barely perceptible membranous reactivity in $\geq$ 10 % of tumour cells; cells are reactive only in part of their membrane	Tumour cell cluster with a faint/barely perceptible membranous reactivity irrespective of percentage of tumour cells stained	Negative
2+	Weak to moderate complete, basolateral or lateral membranous reactivity in $\geq$ 10 % of tumour cells	Tumour cell cluster with a weak to moderate complete, basolateral or lateral membranous reactivity irrespective of percentage of tumour cells stained	Equivocal
3+	Strong complete, basolateral or lateral membranous reactivity in $\geq$ 10 % of tumour cells	Tumour cell cluster with a strong complete, basolateral or lateral membranous reactivity irrespective of percentage of tumour cells stained	Positive

In general, SISH or FISH is considered positive if the ratio of the HER2 gene copy number per tumour cell to the chromosome 17 copy number is greater than or equal to 2.

Clinical efficacy and safety

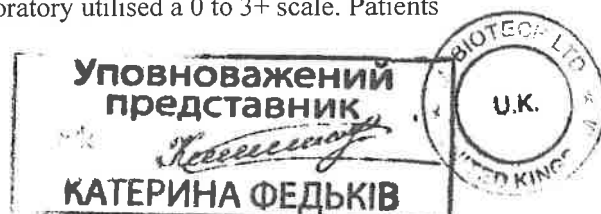
Metastatic breast cancer

Trastuzumab has been used in clinical trials as monotherapy for patients with MBC who have tumours that overexpress HER2 and who have failed one or more chemotherapy regimens for their metastatic disease (trastuzumab alone).

Trastuzumab has also been used in combination with paclitaxel or docetaxel for the treatment of patients who have not received chemotherapy for their metastatic disease. Patients who had previously received anthracycline-based adjuvant chemotherapy were treated with paclitaxel (175 mg/m² infused over 3 hours) with or without trastuzumab. In the pivotal trial of docetaxel (100 mg/m² infused over 1 hour) with or without trastuzumab, 60 % of the patients had received prior anthracycline-based adjuvant chemotherapy. Patients were treated with trastuzumab until progression of disease.

The efficacy of trastuzumab in combination with paclitaxel in patients who did not receive prior adjuvant anthracyclines has not been studied. However, trastuzumab plus docetaxel was efficacious in patients whether or not they had received prior adjuvant anthracyclines.

The test method for HER2 overexpression used to determine eligibility of patients in the pivotal trastuzumab monotherapy and trastuzumab plus paclitaxel clinical trials employed immunohistochemical staining for HER2 of fixed material from breast tumours using the murine monoclonal antibodies CB11 and 4D5. These tissues were fixed in formalin or Bouin's fixative. This investigative clinical trial assay performed in a central laboratory utilised a 0 to 3+ scale. Patients



classified as staining 2+ or 3+ were included, while those staining 0 or 1+ were excluded. Greater than 70 % of patients enrolled exhibited 3+ overexpression. The data suggest that beneficial effects were greater among those patients with higher levels of overexpression of HER2 (3+).

The main test method used to determine HER2 positivity in the pivotal trial of docetaxel, with or without trastuzumab, was immunohistochemistry. A minority of patients was tested using fluorescence *in-situ* hybridisation (FISH). In this trial, 87 % of patients entered had disease that was IHC3+, and 95 % of patients entered had disease that was IHC3+ and/or FISH-positive.

Weekly dosing in metastatic breast cancer

The efficacy results from the monotherapy and combination therapy studies are summarised in Table 4:

Table 4 Efficacy results from the monotherapy and combination therapy studies

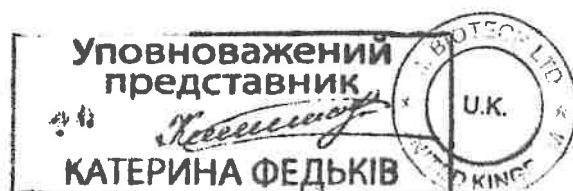
Parameter	Monotherapy	Combination therapy			
	Trastuzumab ¹ N = 172	Trastuzumab plus paclitaxel ² N = 68	Paclitaxel ² N = 77	Trastuzumab plus docetaxel ³ N = 92	Docetaxel ³ N = 94
Response rate (95 %CI)	18 % (13 - 25)	49 % (36 - 61)	17 % (9 - 27)	61 % (50 - 71)	34 % (25 - 45)
Median duration of response (months) (95 %CI)	9.1 (5.6 - 10.3)	8.3 (7.3 - 8.8)	4.6 (3.7 - 7.4)	11.7 (9.3 - 15.0)	5.7 (4.6 - 7.6)
Median TTP (months) (95 %CI)	3.2 (2.6 - 3.5)	7.1 (6.2 - 12.0)	3.0 (2.0 - 4.4)	11.7 (9.2 - 13.5)	6.1 (5.4 - 7.2)
Median Survival (months) (95 %CI)	16.4 (12.3 - ne)	24.8 (18.6 - 33.7)	17.9 (11.2 - 23.8)	31.2 (27.3 - 40.8)	22.74 (19.1 - 30.8)

TTP = time to progression; "ne" indicates that it could not be estimated or it was not yet reached.

1. Study H0649g: IHC3+ patient subset
2. Study H0648g: IHC3+ patient subset
3. Study M77001: Full analysis set (intent-to-treat), 24 months results

Combination treatment with trastuzumab and anastrozole

Trastuzumab has been studied in combination with anastrozole for first line treatment of MBC in HER2 overexpressing, hormone-receptor (i.e. estrogen-receptor (ER) and/or progesterone-receptor (PR)) positive postmenopausal patients. Progression free survival was doubled in the trastuzumab plus anastrozole arm compared to anastrozole (4.8 months versus 2.4 months). For the other parameters the improvements seen for the combination were for overall response (16.5 % versus 6.7 %); clinical benefit rate (42.7 % versus 27.9 %); time to progression (4.8 months versus 2.4 months). For time to response and duration of response no difference could be recorded between the arms. The median overall survival was extended by 4.6 months for patients in the combination arm. The difference was not statistically significant, however more than half of the patients in the anastrozole alone arm crossed over to a trastuzumab containing regimen after progression of disease.



Three -weekly dosing in metastatic breast cancer

The efficacy results from the non-comparative monotherapy and combination therapy studies are summarised in Table 5:

Table 5 Efficacy results from the non-comparative monotherapy and combination therapy studies

Parameter	Monotherapy		Combination therapy	
	Trastuzumab ¹ N = 105	Trastuzumab ² N = 72	Trastuzumab plus paclitaxel ³ N = 32	Trastuzumab plus docetaxel ⁴ N = 110
Response rate (95 %CI)	24 % (15 - 35)	27 % (14 - 43)	59 % (41 - 76)	73 % (63 - 81)
Median duration of response (months) (range)	10.1 (2.8 – 35.6)	7.9 (2.1 - 18.8)	10.5 (1.8 - 21)	13.4 (2.1 - 55.1)
Median TTP (months) (95 %CI)	3.4 (2.8 - 4.1)	7.7 (4.2 - 8.3)	12.2 (6.2 -ne)	13.6 (11 - 16)
Median Survival (months) (95 %CI)	ne	ne	ne	47.3 (32 -ne)

TTP = time to progression; "ne" indicates that it could not be estimated or it was not yet reached.

1. Study WO16229: loading dose 8 mg/kg, followed by 6 mg/kg 3 weekly schedule
2. Study MO16982: loading dose 6 mg/kg weekly x 3; followed by 6 mg/kg 3-weekly schedule
3. Study BO15935
4. Study MO16419

Sites of progression

The frequency of progression in the liver was significantly reduced in patients treated with the combination of trastuzumab and paclitaxel, compared to paclitaxel alone (21.8 % versus 45.7 %; $p = 0.004$). More patients treated with trastuzumab and paclitaxel progressed in the central nervous system than those treated with paclitaxel alone (12.6 % versus 6.5 %; $p = 0.377$).

Early breast cancer (adjuvant setting)

EBC is defined as non-metastatic primary invasive carcinoma of the breast.

In the adjuvant treatment setting, trastuzumab was investigated in 4 large multicentre, randomised, trials.

- Study BO16348 was designed to compare one and two years of three-weekly trastuzumab treatment versus observation in patients with HER2 positive EBC following surgery, established chemotherapy and radiotherapy (if applicable). In addition, comparison of two years of trastuzumab treatment versus one year of trastuzumab treatment was performed. Patients assigned to receive trastuzumab were given an initial loading dose of 8 mg/kg, followed by 6 mg/kg every three weeks for either one or two years.
- The NSABP B-31 and NCCTG N9831 studies that comprise the joint analysis were designed to investigate the clinical utility of combining trastuzumab treatment with paclitaxel following AC chemotherapy; additionally, the NCCTG N9831 study also investigated adding trastuzumab sequentially to AC→P chemotherapy in patients with HER2 positive EBC following surgery.
- The BCIRG 006 study was designed to investigate combining trastuzumab treatment with docetaxel either following AC chemotherapy or in combination with docetaxel and carboplatin in patients with HER2 positive EBC following surgery.

EBC in the HERA trial was limited to operable, primary, invasive adenocarcinoma of the breast, with axillary nodes positive or axillary nodes negative if tumours at least 1 cm in diameter.

In the joint analysis of the NSABP B-31 and NCCTG N9831 studies, EBC was limited to women with operable breast cancer at high risk, defined as HER2-positive and axillary lymph node positive or HER2 positive and lymph node negative with high risk features (tumour size > 1 cm and ER negative or tumour size > 2 cm, regardless of hormonal status).

In the BCIRG 006 study HER2 positive, EBC was defined as either lymph node positive or high risk node negative patients with no (pN0) lymph node involvement, and at least 1 of the following factors: tumour size greater than 2 cm, estrogen receptor and progesterone receptor negative, histological and/or nuclear grade 2 - 3, or age < 35 years).

The efficacy results from the BO16348 trial following 12 months* and 8 years** median follow-up are summarized in Table 6:

Table 6 Efficacy results from study BO16348

Parameter	Median follow-up 12 months*		Median follow-up 8 years**	
	Observation N = 1693	Trastuzumab 1 Year N = 1693	Observation N = 1697***	Trastuzumab 1 Year N = 1702***
Disease-free survival				
- No. patients with event	219 (12.9 %)	127 (7.5 %)	570 (33.6 %)	471 (27.7 %)
- No. patients without event	1474 (87.1 %)	1566 (92.5 %)	1127 (66.4 %)	1231 (72.3 %)
P-value versus Observation	< 0.0001		< 0.0001	
Hazard Ratio versus Observation	0.54		0.76	
Recurrence-free survival				
- No. patients with event	208 (12.3 %)	113 (6.7 %)	506 (29.8 %)	399 (23.4 %)
- No. patients without event	1485 (87.7 %)	1580 (93.3 %)	1191 (70.2 %)	1303 (76.6 %)
P-value versus Observation	< 0.0001		< 0.0001	
Hazard Ratio versus Observation	0.51		0.73	
Distant disease-free survival				
- No. patients with event	184 (10.9 %)	99 (5.8 %)	488 (28.8 %)	399 (23.4 %)
- No. patients without event	1508 (89.1 %)	1594 (94.6 %)	1209 (71.2 %)	1303 (76.6 %)
P-value versus Observation	< 0.0001		< 0.0001	
Hazard Ratio versus Observation	0.50		0.76	
Overall survival (death)				
- No. patients with event	40 (2.4 %)	31 (1.8 %)	350 (20.6 %)	278 (16.3 %)
- No. patients without event	1653 (97.6 %)	1662 (98.2 %)	1347 (79.4 %)	1424 (83.7 %)
P-value versus Observation	0.24		0.0005	
Hazard Ratio versus Observation	0.75		0.76	

*Co-primary endpoint of DFS of 1 year versus observation met the pre-defined statistical boundary

**Final analysis (including crossover of 52 % of patients from the observation arm to trastuzumab)

*** There is a discrepancy in the overall sample size due to a small number of patients who were randomised after the cut-off date for the 12 month median follow-up analysis

The efficacy results from the interim efficacy analysis crossed the protocol pre-specified statistical boundary for the comparison of 1 year of trastuzumab versus observation. After a median follow-up of 12 months, the hazard ratio (HR) for disease free survival (DFS) was 0.54 (95 % CI 0.44, 0.67) which

translates into an absolute benefit, in terms of a 2-year disease-free survival rate, of 7.6 percentage points (85.8 % versus 78.2 %) in favour of the trastuzumab arm.

A final analysis was performed after a median follow-up of 8 years, which showed that 1 year trastuzumab treatment is associated with a 24 % risk reduction compared to observation only (HR = 0.76, 95 % CI 0.67, 0.86). This translates into an absolute benefit in terms of an 8 year disease free survival rate of 6.4 percentage points in favour of 1 year trastuzumab treatment.

In this final analysis, extending trastuzumab treatment for a duration of two years did not show additional benefit over treatment for 1 year [DFS HR in the intent to treat (ITT) population of 2 years versus 1 year = 0.99 (95 % CI: 0.87, 1.13), p-value = 0.90 and OS HR = 0.98 (0.83, 1.15); p-value = 0.78]. The rate of asymptomatic cardiac dysfunction was increased in the 2-year treatment arm (8.1 % versus 4.6 % in the 1 -year treatment arm). More patients experienced at least one grade 3 or 4 adverse event in the 2 -year treatment arm (20.4 %) compared with the 1 -year treatment arm (16.3 %).

In the NSABP B-31 and NCCTG N9831 studies trastuzumab was administered in combination with paclitaxel, following AC chemotherapy.

Doxorubicin and cyclophosphamide were administered concurrently as follows:

- intravenous push doxorubicin, at 60 mg/ m², given every 3 weeks for 4 cycles.
- intravenous cyclophosphamide, at 600 mg/ m² over 30 minutes, given every 3 weeks for 4 cycles

Paclitaxel, in combination with trastuzumab, was administered as follows:

- intravenous paclitaxel – 80 mg/ m² as a continuous intravenous infusion, given every week for 12 weeks.

Or

- intravenous paclitaxel – 175 mg/ m² as a continuous intravenous infusion, given every 3 weeks for 4 cycles (day 1 of each cycle).

The efficacy results from the joint analysis of the NSABP B-31 and NCCTG N9831 trials at the time of the definitive analysis of DFS* are summarized in Table 7. The median duration of follow up was 1.8 years for the patients in the AC→P arm and 2.0 years for patients in the AC→PH arm.

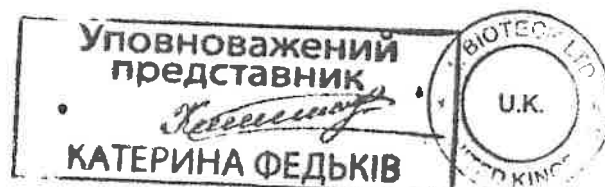
Table 7 Summary of efficacy results from the joint analysis of the NSABP B-31 and NCCTG N9831 trials at the time of the definitive DFS analysis*

Parameter	AC→P (n = 1679)	AC→PH (n = 1672)	Hazard ratio vs AC→P (95 % CI) p-value
Disease-free survival No. patients with event (%)	261 (15.5)	133 (8.0)	0.48 (0.39, 0.59) p < 0.0001
Distant Recurrence No. patients with event	193 (11.5)	96 (5.7)	0.47 (0.37, 0.60) p < 0.0001
Death (OS event): No. patients with event	92 (5.5)	62 (3.7)	0.67 (0.48, 0.92) p = 0.014**

A: doxorubicin; C: cyclophosphamide; P: paclitaxel; H: trastuzumab

* At median duration of follow up of 1.8 years for the patients in the AC→P arm and 2.0 years for patients in the AC→PH arm

** p value for OS did not cross the pre-specified statistical boundary for comparison of AC→PH vs. AC→P



For the primary endpoint, DFS, the addition of trastuzumab to paclitaxel chemotherapy resulted in a 52 % decrease in the risk of disease recurrence. The hazard ratio translates into an absolute benefit, in terms of 3 -year disease-free survival rate estimates of 11.8 percentage points (87.2 % versus 75.4 %) in favour of the AC→PH (trastuzumab) arm.

At the time of a safety update after a median of 3.5 - 3.8 years follow up, an analysis of DFS reconfirms the magnitude of the benefit shown in the definitive analysis of DFS. Despite the cross-over to trastuzumab in the control arm, the addition of trastuzumab to paclitaxel chemotherapy resulted in a 52 % decrease in the risk of disease recurrence. The addition of trastuzumab to paclitaxel chemotherapy also resulted in a 37 % decrease in the risk of death.

The pre-planned final analysis of OS from the joint analysis of studies NSABP B-31 and NCCTG N9831 was performed when 707 deaths had occurred (median follow-up 8.3 years in the AC→PH group). Treatment with AC→PH resulted in a statistically significant improvement in OS compared with AC→P (stratified HR = 0.64; 95 % CI [0.55, 0.74]; log-rank p-value < 0.0001). At 8 years, the survival rate was estimated to be 86.9 % in the AC→PH arm and 79.4 % in the AC→P arm, an absolute benefit of 7.4 % (95 % CI 4.9 %, 10.0 %).

The final OS results from the joint analysis of studies NSABP B-31 and NCCTG N9831 are summarized in Table 8 below:

Table 8 Final overall survival analysis from the joint analysis of trials NSABP B-31 and NCCTG N9831

Parameter	AC→P (N = 2032)	AC→PH (N = 2031)	p-value versus AC→P	Hazard ratio versus AC→P (95 % CI)
Death (OS event): No. patients with event (%)	418 (20.6 %)	289 (14.2 %)	< 0.0001	0.64 (0.55, 0.74)

A: doxorubicin; C: cyclophosphamide; P: paclitaxel; H: trastuzumab

DFS analysis was also performed at the final analysis of OS from the joint analysis of studies NSABP B-31 and NCCTG N9831. The updated DFS analysis results (stratified HR = 0.61; 95 % CI [0.54, 0.69]) showed a similar DFS benefit compared to the definitive primary DFS analysis, despite 24.8 % patients in the AC→P arm who crossed over to receive trastuzumab. At 8 years, the disease-free survival rate was estimated to be 77.2 % (95 % CI: 75.4, 79.1) in the AC→PH arm, an absolute benefit of 11.8 % compared with the AC→P arm.

In the BCIRG 006 study trastuzumab was administered either in combination with docetaxel, following AC chemotherapy (AC→DH) or in combination with docetaxel and carboplatin (DCarbH).

Docetaxel was administered as follows:

- intravenous docetaxel – 100 mg/m² as an intravenous infusion over 1 hour, given every 3 weeks for 4 cycles (day 2 of first docetaxel cycle, then day 1 of each subsequent cycle).

or

- intravenous docetaxel – 75 mg/m² as an intravenous infusion over 1 hour, given every 3 weeks for 6 cycles (day 2 of cycle 1, then day 1 of each subsequent cycle).

which was followed by:

- carboplatin – at target AUC = 6 mg/mL/min administered by intravenous infusion over 30 - 60 minutes repeated every 3 weeks for a total of six cycles.

Trastuzumab was administered weekly with chemotherapy and 3 weekly thereafter for a total of 52 weeks.



The efficacy results from the BCIRG 006 are summarized in Tables 9 and 10. The median duration of follow up was 2.9 years in the AC→D arm and 3.0 years in each of the AC→DH and DCarbH arms.

Table 9 Overview of efficacy analyses BCIRG 006 AC→D versus AC→DH

Parameter	AC→D (n = 1073)	AC→DH (n = 1074)	Hazard ratio vs AC→D (95 % CI) p-value
Disease-free survival No. patients with event	195	134	0.61 (0.49, 0.77) p < 0.0001
Distant recurrence No. patients with event	144	95	0.59 (0.46, 0.77) p < 0.0001
Death (OS event) No. patients with event	80	49	0.58 (0.40, 0.83) p = 0.0024

AC→D = doxorubicin plus cyclophosphamide, followed by docetaxel; AC→DH = doxorubicin plus cyclophosphamide, followed by docetaxel plus trastuzumab; CI = confidence interval

Table 10 Overview of efficacy analyses BCIRG 006 AC→D versus DCarbH

Parameter	AC→D (n = 1073)	DCarbH (n = 1074)	Hazard ratio vs AC→D (95 % CI) p-value
Disease-free survival No. patients with event	195	145	0.67 (0.54, 0.83) p = 0.0003
Distant recurrence No. patients with event	144	103	0.65 (0.50, 0.84) p = 0.0008
Death (OS event) No. patients with event	80	56	0.66 (0.47, 0.93) p = 0.0182

AC→D = doxorubicin plus cyclophosphamide, followed by docetaxel; DCarbH = docetaxel, carboplatin and trastuzumab; CI = confidence interval

In the BCIRG 006 study for the primary endpoint, DFS, the hazard ratio translates into an absolute benefit, in terms of 3 -year disease-free survival rate estimates of 5.8 percentage points (86.7 % versus 80.9 %) in favour of the AC→DH (trastuzumab) arm and 4.6 percentage points (85.5 % versus 80.9 %) in favour of the DCarbH (trastuzumab) arm compared to AC→D.

In study BCIRG 006, 213/1075 patients in the DCarbH (TCH) arm, 221/1074 patients in the AC→DH (AC→TH) arm, and 217/1073 in the AC→D (AC→T) arm had a Karnofsky performance status ≤ 90 (either 80 or 90). No disease-free survival (DFS) benefit was noticed in this subgroup of patients (hazard ratio = 1.16, 95 % CI [0.73, 1.83] for DCarbH (TCH) versus AC→D (AC→T); hazard ratio 0.97, 95 % CI [0.60, 1.55] for AC→DH (AC→TH) versus AC→D).

In addition, a post-hoc exploratory analysis was performed on the data sets from the joint analysis (JA) NSABP B-31/NCCTG N9831* and BCIRG006 clinical studies combining DFS events and symptomatic cardiac events and summarised in Table 11:

Table 11 Post-Hoc exploratory analysis results from the joint analysis NSABP B-31/NCCTG N9831 and BCIRG006 clinical studies combining DFS events and symptomatic cardiac events

	AC→PH (vs. AC→P) (NSABP B-31 and NCCTG N9831)*	AC→DH (vs. AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (vs. AC→D) (BCIRG 006)
Primary efficacy analysis DFS Hazard ratios (95 % CI) p-value	0.48 (0.39, 0.59) p < 0.0001	0.61 (0.49, 0.77) p < 0.0001	0.67 (0.54, 0.83) p = 0.0003
Long term follow-up efficacy analysis** DFS Hazard ratios (95 % CI) p-value	0.61 (0.54, 0.69) p < 0.0001	0.72 (0.61, 0.85) p < 0.0001	0.77 (0.65, 0.90) p = 0.0011
Post-hoc exploratory analysis with DFS and symptomatic cardiac events Long term follow-up** Hazard ratios (95 % CI)	0.67 (0.60, 0.75)	0.77 (0.66, 0.90)	0.77 (0.66, 0.90)

A: doxorubicin; C: cyclophosphamide; P: paclitaxel; D: docetaxel; Carb: carboplatin; H: trastuzumab

CI = confidence interval

* At the time of the definitive analysis of DFS. Median duration of follow up was 1.8 years in the AC→P arm and 2.0 years in the AC→PH arm

** Median duration of long term follow-up for the Joint Analysis clinical studies was 8.3 years (range: 0.1 to 12.1) for the AC→PH arm and 7.9 years (range: 0.0 to 12.2) for the AC→P arm; Median duration of long term follow-up for the BCIRG 006 study was 10.3 years in both the AC→D arm (range: 0.0 to 12.6) arm and the DCarbH arm (range: 0.0 to 13.1), and was 10.4 years (range: 0.0 to 12.7) in the AC→DH arm

Early breast cancer (neoadjuvant-adjuvant setting)

So far, no results are available which compare the efficacy of trastuzumab administered with chemotherapy in the adjuvant setting with that obtained in the neo-adjuvant/adjuvant setting.

In the neoadjuvant-adjuvant treatment setting, study MO16432, a multicentre randomised trial, was designed to investigate the clinical efficacy of concurrent administration of trastuzumab with neoadjuvant chemotherapy including both an anthracycline and a taxane, followed by adjuvant trastuzumab, up to a total treatment duration of 1 year. The study recruited patients with newly diagnosed locally advanced (Stage III) or inflammatory EBC. Patients with HER2+ tumours were randomised to receive either neoadjuvant chemotherapy concurrently with neoadjuvant-adjuvant trastuzumab, or neoadjuvant chemotherapy alone.

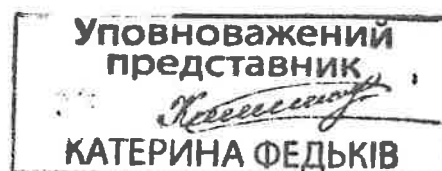
In study MO16432, trastuzumab (8 mg/kg loading dose, followed by 6 mg/kg maintenance every 3 weeks) was administered concurrently with 10 cycles of neoadjuvant chemotherapy as follows:

- Doxorubicin 60 mg/m² and paclitaxel 150 mg/m², administered 3 -weekly for 3 cycles,

which was followed by

- Paclitaxel 175 mg/m² administered 3 -weekly for 4 cycles,

which was followed by



- CMF on day 1 and 8 every 4 weeks for 3 cycles

which was followed after surgery by

- additional cycles of adjuvant trastuzumab (to complete 1 year of treatment)

The efficacy results from Study MO16432 are summarized in Table 12. The median duration of follow-up in the trastuzumab arm was 3.8 years.

Table 12 Efficacy results from MO16432

Parameter	Chemo + Trastuzumab (n = 115)	Chemo only (n = 116)	
Event-free survival			Hazard ratio (95 % CI)
No. patients with event	46	59	0.65 (0.44, 0.96) p = 0.0275
Total pathological complete response* (95 % CI)	40 % (31.0, 49.6)	20.7 % (13.7, 29.2)	p = 0.0014
Overall survival			Hazard ratio (95 % CI)
No. patients with event	22	33	0.59 (0.35, 1.02) p = 0.0555

* defined as absence of any invasive cancer both in the breast and axillary nodes

An absolute benefit of 13 percentage points in favour of the trastuzumab arm was estimated in terms of 3 -year event-free survival rate (65 % versus 52 %).

Metastatic gastric cancer

Trastuzumab has been investigated in one randomised, open-label phase III trial ToGA (BO18255) in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone.

Chemotherapy was administered as follows:

- capecitabine – 1000 mg/m² orally twice daily for 14 days every 3 weeks for 6 cycles (evening of day 1 to morning of day 15 of each cycle)
- or
- intravenous 5-fluorouracil - 800 mg/m²/day as a continuous intravenous infusion over 5 days, given every 3 weeks for 6 cycles (days 1 to 5 of each cycle)

Either of which was administered with:

- cisplatin – 80 mg/m² every 3 weeks for 6 cycles on day 1 of each cycle.



The efficacy results from study BO18225 are summarised in Table 13:

Table 13 Efficacy results from BO18225

Parameter	FP N = 290	FP + H N = 294	HR (95 % CI)	p-value
Overall Survival, Median months	11.1	13.8	0.74 (0.60 - 0.91)	0.0046
Progression-Free Survival, Median months	5.5	6.7	0.71 (0.59 - 0.85)	0.0002
Time to Disease Progression, Median months	5.6	7.1	0.70 (0.58 - 0.85)	0.0003
Overall Response Rate, %	34.5 %	47.3 %	1.70 ^a (1.22, 2.38)	0.0017
Duration of Response, Median months	4.8	6.9	0.54 (0.40 - 0.73)	< 0.0001

FP + H: Fluoropyrimidine/cisplatin + Trastuzumab

FP: Fluoropyrimidine/cisplatin

^a Odds ratio

Patients were recruited to the trial who were previously untreated for HER2-positive inoperable locally advanced or recurrent and/or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastro-oesophageal junction not amenable to curative therapy. The primary endpoint was overall survival which was defined as the time from the date of randomisation to the date of death from any cause. At the time of the analysis a total of 349 randomised patients had died: 182 patients (62.8 %) in the control arm and 167 patients (56.8 %) in the treatment arm. The majority of the deaths were due to events related to the underlying cancer.

Post-hoc subgroup analyses indicate that positive treatment effects are limited to targeting tumours with higher levels of HER2 protein (IHC 2+/FISH+ or IHC 3+). The median overall survival for the high HER2 expressing group was 11.8 months versus 16 months, HR 0.65 (95 % CI 0.51 - 0.83) and the median progression free survival was 5.5 months versus 7.6 months, HR 0.64 (95 % CI 0.51-0.79) for FP versus FP + H, respectively. For overall survival, the HR was 0.75 (95 % CI 0.51 - 1.11) in the IHC 2+/FISH+ group and the HR was 0.58 (95 % CI 0.41 - 0.81) in the IHC 3+/FISH+ group.

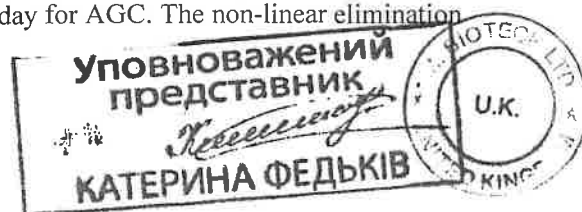
In an exploratory subgroup analysis performed in the TOGA (BO18255) trial there was no apparent benefit on overall survival with the addition of trastuzumab in patients with ECOG PS 2 at baseline [HR 0.96 (95 % CI 0.51 - 1.79)], non-measurable [HR 1.78 (95 % CI 0.87 - 3.66)] and locally advanced disease [HR 1.20 (95 % CI 0.29 - 4.97)].

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with the reference medicinal product containing trastuzumab in all subsets of the paediatric population for breast and gastric cancer (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of trastuzumab were evaluated in a population pharmacokinetic model analysis using pooled data from 1 582 subjects, including patients with HER2 positive MBC, EBC, AGC or other tumour types, and healthy volunteers, in 18 Phase I, II and III trials receiving trastuzumab IV. A two-compartment model with parallel linear and non-linear elimination from the central compartment described the trastuzumab concentration-time profile. Due to non-linear elimination, total clearance increased with decreasing concentration. Therefore, no constant value for half-life of trastuzumab can be deduced. The $t_{1/2}$ decreases with decreasing concentrations within a dosing interval (see Table 16). MBC and EBC patients had similar PK parameters (e.g. clearance (CL), the central compartment volume (V_c)) and population-predicted steady-state exposures (C_{min} , C_{max} and AUC). Linear clearance was 0.136 L/day for MBC, 0.112 L/day for EBC and 0.176 L/day for AGC. The non-linear elimination



parameter values were 8.81 mg/day for the maximum elimination rate (V_{max}) and 8.92 mcg/mL for the Michaelis-Menten constant (K_m) for the MBC, EBC, and AGC patients. The central compartment volume was 2.62 L for patients with MBC and EBC and 3.63 L for patients with AGC. In the final population PK model, in addition to primary tumour type, body-weight, serum aspartate aminotransferase and albumin were identified as a statistically significant covariates affecting the exposure of trastuzumab. However, the magnitude of effect of these covariates on trastuzumab exposure suggests that these covariates are unlikely to have a clinically meaningful effect on trastuzumab concentrations.

The population predicted PK exposure values (median with 5th – 95th Percentiles) and PK parameter values at clinically relevant concentrations (C_{max} and C_{min}) for MBC, EBC and AGC patients treated with the approved q1w and q3w dosing regimens are shown in Table 14 (cycle 1), Table 15 (steady-state), and Table 16 (PK parameters).

Table 14 Population predicted cycle 1 PK exposure values (median with 5th – 95th percentiles) fortrastuzumab intravenous dosing regimens in MBC, EBC and AGC patients

Regimen	Primary tumour type	N	C_{min} (mcg/mL)	C_{max} (mcg/mL)	AUC _{0-21 days} (mcg.day/mL)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	MBC	805	28.7 (2.9 - 46.3)	182 (134 - 280)	1376 (728 - 1998)
	EBC	390	30.9 (18.7 - 45.5)	176 (127 - 227)	1390 (1039 - 1895)
	AGC	274	23.1 (6.1 - 50.3)	132 (84.2 - 225)	1109 (588 - 1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	MBC	805	37.4 (8.7 - 58.9)	76.5 (49.4 - 114)	1073 (597 - 1584)
	EBC	390	38.9 (25.3 - 58.8)	76.0 (54.7 - 104)	1074 (783 - 1502)



Table 15 Population predicted steady state PK exposure values (median with 5th - 95th percentiles) for trastuzumab intravenous dosing regimens in MBC, EBC and AGC patients

Regimen	Primary tumour type	N	$C_{min,ss}$ * (mcg/mL)	$C_{max,ss}$ ** (mcg/mL)	$AUC_{ss, 0-21 \text{ days}}$ (mcg.day/mL)	Time to steady-state*** (week)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	MBC	805	44.2 (1.8 - 85.4)	179 (123 - 266)	1736 (618 - 2756)	12
	EBC	390	53.8 (28.7 - 85.8)	184 (134 - 247)	1927 (1332 - 2771)	15
	AGC	274	32.9 (6.1 - 88.9)	131 (72.5 - 251)	1338 (557 - 2875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	MBC	805	63.1 (11.7 - 107)	107 (54.2 - 164)	1710 (581 - 2715)	12
	EBC	390	72.6 (46 - 109)	115 (82.6 - 160)	1893 (1309 - 2734)	14

* $C_{min,ss}$ – C_{min} at steady state

** $C_{max,ss}$ = C_{max} at steady state

*** time to 90 % of steady-state

Table 16 Population predicted PK parameter values at steady state for trastuzumab intravenous dosing regimens in MBC, EBC and AGC patients

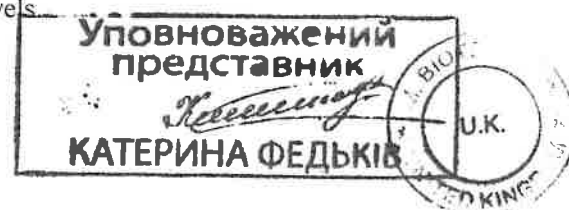
Regimen	Primary tumour type	N	Total CL range from $C_{max,ss}$ to $C_{min,ss}$ (L/day)	$t_{1/2}$ range from $C_{max,ss}$ to $C_{min,ss}$ (day)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	MBC	805	0.183 - 0.302	15.1 - 23.3
	EBC	390	0.158 - 0.253	17.5 - 26.6
	AGC	274	0.189 - 0.337	12.6 - 20.6
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	MBC	805	0.213 - 0.259	17.2 - 20.4
	EBC	390	0.184 - 0.221	19.7 - 23.2

Trastuzumab washout

Trastuzumab washout period was assessed following q1w or q3w intravenous administration using the population PK model. The results of these simulations indicate that at least 95 % of patients will reach concentrations that are < 1 mcg/mL (approximately 3 % of the population predicted $C_{min,ss}$, or about 97 % washout) by 7 months.

Circulating shed HER2-ECD

The exploratory analyses of covariates with information in only a subset of patients suggested that patients with greater shed HER2-ECD level had faster nonlinear clearance (lower K_m) ($P < 0.001$). There was a correlation between shed antigen and SGOT/AST levels; part of the impact of shed antigen on clearance may have been explained by SGOT/AST levels.



Baseline levels of the shed HER2-ECD observed in MGC patients were comparable to those in MBC and EBC patients and no apparent impact on trastuzumab clearance was observed.

5.3 Preclinical safety data

There was no evidence of acute or multiple dose-related toxicity in studies of up to 6 months, or reproductive toxicity in teratology, female fertility or late gestational toxicity/placental transfer studies. Trastuzumab is not genotoxic.

No long-term animal studies have been performed to establish the carcinogenic potential of trastuzumab, or to determine its effects on fertility in males.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

L-histidine hydrochloride
L-histidine
Sorbitol (E420)
Macrogol 3350
Hydrochloric acid (for pH adjustment)
Sodium hydroxide (for pH adjustment)

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed or diluted with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

Glucose solutions must not be used for dilution since these cause aggregation of the protein.

6.3 Shelf life

Unopened vial

4 years.

Reconstituted and diluted solution

After reconstitution with sterile water for injections, the reconstituted solution is physically and chemically stable for 10 days at 2 °C – 8 °C. Any remaining reconstituted solution should be discarded.

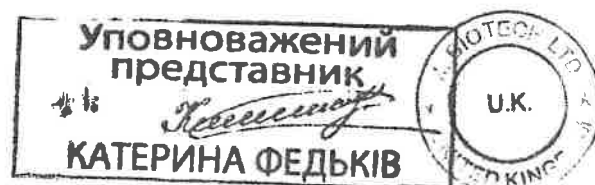
Solutions of Ogivri for intravenous infusion are physically and chemically stable in polyvinylchloride, polyethylene or polypropylene bags containing sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) solution for injection for up to 90 days at 2 °C – 8 °C and 24 hours at temperatures not exceeding 30 °C.

From a microbiological point of view, the reconstituted solution and Ogivri infusion solution should be used immediately. The product is not intended to be stored after reconstitution and dilution unless this has taken place under controlled and validated aseptic conditions. If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of the user.

The reconstituted solution should not be frozen.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C).



For storage conditions after reconstitution and dilution of the medicinal product, see sections 6.3 and 6.6.

6.5 Nature and contents of container

Ogivri 150 mg powder for concentrate for solution for infusion

15 mL clear glass type I vial with butyl rubber stopper laminated with a fluoro-resin film containing 150 mg of trastuzumab.

Each carton contains one vial.

Ogivri 420 mg powder for concentrate for solution for infusion

50 mL clear glass type I vial with butyl rubber stopper laminated with a fluoro-resin film containing 420 mg of trastuzumab.

Each carton contains one vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Ogivri should be carefully handled during reconstitution. Causing excessive foaming during reconstitution or shaking the reconstituted solution may result in problems with the amount of Ogivri that can be withdrawn from the vial.

Ogivri 150 mg powder for concentrate for solution for infusion

Appropriate aseptic technique should be used. Each 150 mg vial of Ogivri is reconstituted with 7.2 mL of sterile water for injections (not supplied). Use of other reconstitution solvents should be avoided. This yields a 7.4 mL solution for single-dose use, containing approximately 21 mg/mL trastuzumab, at a pH of approximately 6.0. A volume overage of 4 % ensures that the labelled dose of 150 mg can be withdrawn from each vial.

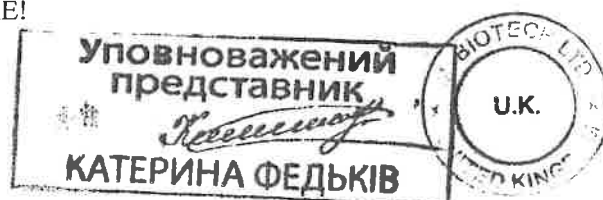
Ogivri 420 mg powder for concentrate for solution for infusion

Each 420 mg vial of Ogivri is reconstituted with 20 mL of sterile water for injections (not supplied). Use of other reconstitution solvents should be avoided. This yields a 21 mL solution for single-dose use, containing approximately 21 mg/mL trastuzumab, at a pH of approximately 6.0. A volume overage of 4.8 % ensures that the labelled dose of 420 mg can be withdrawn from each vial.

Ogivri vial		Volume of sterile water for injections		Final concentration
150 mg vial	+	7.2 mL	=	21 mg/mL
420 mg vial	+	20 mL	=	21 mg/mL

Instructions for reconstitution

- 1) Using a sterile syringe, slowly inject the appropriate volume (as noted above) of sterile water for injections in the vial containing the lyophilised Ogivri, directing the stream into the lyophilised cake.
- 2) Swirl the vial gently to aid reconstitution. DO NOT SHAKE!



Slight foaming of the product upon reconstitution is not unusual. Allow the vial to stand undisturbed for approximately 5 minutes. The reconstituted Ogivri results in a colourless to pale yellow transparent solution and should be essentially free of visible particulates.

Determine the volume of the solution required:

- based on a loading dose of 4 mg trastuzumab/kg body weight, or a subsequent weekly dose of 2 mg trastuzumab/kg body weight:

$$\text{Volume (mL)} = \frac{\text{Body weight (kg)} \times \text{dose (4 mg/kg for loading or 2 mg/kg for maintenance)}}{21 \text{ (mg/mL, concentration of reconstituted solution)}}$$

- based on a loading dose of 8 mg trastuzumab/kg body weight, or a subsequent 3 -weekly dose of 6 mg trastuzumab/kg body weight:

$$\text{Volume (mL)} = \frac{\text{Body weight (kg)} \times \text{dose (8 mg/kg for loading or 6 mg/kg for maintenance)}}{21 \text{ (mg/mL, concentration of reconstituted solution)}}$$

The appropriate amount of solution should be withdrawn from the vial using a sterile needle and syringe and added to an infusion bag containing 250 mL of sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) solution for injection. Do not use with glucose-containing solutions (see section 6.2). The bag should be gently inverted to mix the solution in order to avoid foaming. Once the infusion is prepared it should be administered immediately. If diluted aseptically, it may be stored for up to 90 days at 2 °C – 8 °C and 24 hours at temperatures not exceeding 30 °C.

Parenteral medicinal products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration.

Ogivri is for single-use only, as the product contains no preservatives.

No incompatibilities between Ogivri and polyvinylchloride, polyethylene or polypropylene bags have been observed.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Ireland
D13 R20R

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/18/1341/001
EU/1/18/1341/002



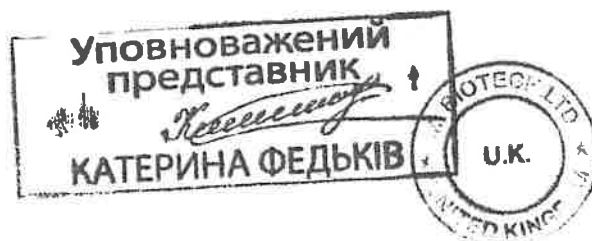
9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 12 December 2018

Date of latest renewal: 04 August 2023

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.



Переклад інструкції про застосування державною мовою, автентичність якої підтверджена підписом Заявника або уповноваженого ним представника (Федьків К.Д.)

До Реєстраційного посвідчення

№ UA/20592/01/02

від 20.10.24

Листок-вкладиш: Інформація для користувача

Огіврі® 150 мг 420 мг

порошок для концентрату для розчину для інфузій
трастузумаб

Прочитайте уважно весь цей листок-вкладиш перед тим, як розпочати застосування цього лікарського засобу тому, що він містить важливу для Вас інформацію.

- Зберігайте цей листок-вкладиш. Вам може знадобитися перерхитати його знову.
- Якщо у Вас виникнуть додаткові питання, проконсультуйтеся зі своїм лікарем, фармацевтом або медичною сестрою.
- У разі виникнення у Вас будь-яких побічних ефектів, повідомте про це свого лікаря, фармацевта або медичну сестру. Це можуть бути будь-які побічні ефекти, не зазначені у цьому листку-вкладиші. Див. розділ 4.

Яка інформація наводиться у цьому листку вкладишу

1. Що таке лікарський засіб Огіврі та для чого він застосовується
2. Що Вам необхідно знати, перш ніж Ви почнете отримувати лікарський засіб Огіврі
3. Як застосовується лікарський засіб Огіврі
4. Можливі побічні ефекти
5. Як зберігати лікарський засіб Огіврі
6. Вміст упаковки та інша інформація

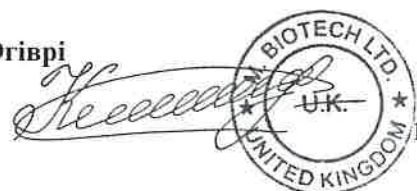
1. Що таке лікарський засіб Огіврі та для чого він застосовується

Огіврі містить активну речовину трастузумаб, яка є моноклональним антитілом. Моноклональні антитіла приєднуються до специфічних білків або антигенів. Трастузумаб розроблений для того, щоб селективно зв'язуватися з антигеном, який називається рецептор епідермального фактору росту людини 2-го типу (HER2). HER2 у великих кількостях міститься на поверхні деяких ракових клітин, де він стимулює їх ріст. Коли Огіврі зв'язується з HER2, він зупиняє ріст таких клітин і призводить до їх загибелі.

Ваш лікар може призначити лікарський засіб Огіврі для лікування раку молочної залози та раку шлунку якщо:

- У Вас є ранній рак молочної залози з високими рівнями білка, що називається HER2.
- У Вас є метастатичний рак молочної залози (рак молочної залози, що поширився за межі початкової пухлини) з високими рівнями HER2. Лікарський засіб Огіврі може бути призначений у комбінації з хіміотерапевтичними препаратами паклітаксел або доцетаксел як початкове лікування метастатичного раку молочної залози або він може бути призначений без інших препаратів, якщо інші способи лікування виявилися безуспішними. Також він застосовується у комбінації з препаратами, які називаються інгібітори ароматази, пацієнтам з високими рівнями HER2 та гормон-рецептор позитивним метастатичним раком молочної залози (рак, чутливий до жіночих статевих гормонів).
- У Вас є метастатичний рак шлунку з високими рівнями HER2, при якому цей лікарський засіб застосовується у комбінації з іншими протипухлинними препаратами (капецитабінабо 5-фторурацил та цисплатин).

2. Що Вам необхідно знати, перш ніж Ви почнете отримувати Огіврі



Не застосовуйте лікарський засіб Огіврі:

- якщо у Вас алергія на трастузумаб, мишачі білки або будь-який з інших компонентів цього лікарського засобу (зазначені у розділі 6).
- якщо у Вас тяжке порушення дихання у стані спокою через рак або якщо Ви потребуєте лікування киснем.

Застереження та запобіжні заходи

Ваш лікар буде ретельно спостерігати за Вашим лікуванням.

Перевірка стану серця

Лікування тільки лікарським засобом Огіврі або у комбінації з таксаном може впливати на серце, особливо якщо раніше Ви вже отримували антрациклін (таксани та антрацикліни - це два інші типи препаратів, що застосовуються для лікування раку).

Вплив може мати від помірних до тяжких наслідків, а також може спричинити смерть. Тому функція серця буде контролюватися перед , під час (кожні три місяці) та після (до 2-5 років) лікування лікарським засобом Огіврі. У разі появи будь-яких ознак серцевої недостатності (неадекватне перекачування крові серцем), функція серця може контролюватися частіше (кожні шість або вісім тижнів), Вам може бути призначене лікування серцевої недостатності або може бути припинене лікування лікарським засобом Огіврі.

До початку застосування лікарського засобу Огіврі повідомте своєму лікарю, фармацевту або медичній сестрі, якщо:

- у Вас була серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, захворювання серцевого клапана (шум у серці), високий артеріальний тиск, через високий артеріальний тиск Ви приймали або зараз приймаєте ліки для його зниження.
- Ви коли-небудь приймали або зараз приймаєте препарат на основі доксорубіцину або епірубіцину (лікарські засоби, що застосовуються для лікування раку). Ці лікарські засоби (або будь-які інші антрацикліни) можуть пошкоджувати серцевий м'яз і підвищувати ризик виникнення проблем із серцем при Огіврі.
- ви коли-небудь приймали або зараз приймаєте ліки під назвою доксорубіцин або епірубіцин (ліки, що застосовуються для лікування раку). Ці ліки (або будь-які інші антрацикліни) можуть пошкодити серцевий м'яз і підвищити ризик виникнення проблем із серцем при Огіврі.
- у Вас є задишка, особливо якщо Ви у зараз приймаєте таксан. Лікарський засіб Огіврі може спричинити порушення дихання, особливо якщо він застосовується вперше. При наявності у Вас задишки ці порушення можуть бути більш серйозними. Відзначені дуже рідкі випадки смерті пацієнта під час застосування лікарського засобу Огіврі, у якого до початку лікування було тяжке порушення дихання.
- Ви коли-небудь отримували будь-яке інше лікування раку.

Якщо Ви отримуєте лікарський засіб Огіврі з будь-яким іншим протипухлинним препаратом, таким як паклітаксел, доцетаксел, інгібітор ароматази, капецитабін, 5-фторурацил або цисплатин, Вам також слід ознайомитися з інформацією для пацієнта у листках-вкладишах для цих препаратів.

Діти та підлітки

Огіврі не рекомендується застосовувати пацієнтам віком до 18 років.

Інші лікарські засоби та Огіврі

Повідомте своєму лікарю, фармацевту або медичній сестрі, якщо Ви приймаєте, раніше приймали або могли приймати будь-які інші ліки.



Для виведення лікарського засобу Огіврі з організму може знадобитися до 7 місяців. Тому Ви повинні повідомити свого лікаря, фармацевта або медсестру про те, що ви приймали Огіврі, якщо ви починаєте приймати будь-які нові лікарські засоби протягом 7 місяців після припинення лікування.

Вагітність та годування груддю

Якщо Ви вагітні або годуєте груддю, вважаєте, що можете бути вагітними, або плануєте завагітніти, повідомте про це своєму лікарю, фармацевту або медичній сестрі, перш ніж розпочати лікування даним лікарським засобом.

Вагітність

- Під час лікування лікарським засобом Огіврі та впродовж щонайменше 7 місяців після його завершення Вам слід застосовувати ефективний засіб контрацепції.
- Ваш лікар інформує Вас про ризики та користь застосування лікарського засобу Огіврі під час вагітності. У рідкісних випадках у жінок, які отримували трастузумаб, спостерігалось зменшення кількості (амніотичної) рідин, що оточує плід, який розвивається в утробі матері. Цей стан може несприятливо впливати на внутрішньоутробний розвиток Вашої дитини та пов'язується з порушенням розвитку легень, що може призвести до смерті плода.

Годування груддю

Під час лікування та впродовж 7 місяців після останньої дози лікарського засобу Огіврі не можна годувати груддю, оскільки цей лікарський засіб може бути переданий Вашій дитині через Ваше грудне молоко. Зверніться за порадою до свого лікаря або фармацевта, перш ніж застосовувати будь-який лікарський засіб.

Керування транспортними засобами та робота з механізмами

Лікарський засіб Огіврі може впливати на Вашу здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. Якщо під час лікування у Вас виникають такі симптоми, як озноб або лихоманка, Вам не слід керувати транспортними засобами або працювати з механізмами доки ці симптоми не зникнуть.

Лікарський засіб Огіврі містить сорбіт (E420) та натрій.

Огіврі 150 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій

Цей лікарський засіб містить 115,2 мг сорбіту в кожному флаконі.

Огіврі 420 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій

Цей лікарський засіб містить 322,6 мг сорбіту в кожному флаконі.

Сорбіт є джерелом фруктози. Якщо у Вас є спадкова непереносимість фруктози (рідкісне генетичне порушення), Вам не слід застосовувати цей лікарський засіб. Пацієнти із спадковою непереносимістю фруктози не можуть розщеплювати фруктозу, що може спричинити серйозні побічні ефекти.

Перш ніж застосовувати цей лікарський засіб, Вам необхідно повідомити свого лікаря про наявність спадкової непереносимості фруктози, або непереносимості солодких їжі та напоїв через розвиток хворобливого стану, блювання або неприємних відчуттів, таких як здуття живота, шлункові кольки чи діарея.

Огіврі містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на дозу, тобто практично не містить натрію.

3. Як застосовується лікарський засіб Огіврі

До початку лікування Ваш лікар визначить кількість HER2 у Вашій пухлині. Тільки пацієнти з великою кількістю HER2 будуть отримувати лікарський засіб Огіврі. Введення лікарського засобу Огіврі повинно здійснюватися тільки лікарем або медичною сестрою. Ваш лікар призначить необхідні для Вас дозу та режим лікування. Доза лікарського засобу Огіврі залежить від маси тіла.

Перша доза Вашого лікування вводиться впродовж 90 хвилин, протягом цього періоду за Вами буде спостерігати медичний працівник на випадок розвитку у Вас будь-яких побічних ефектів. Якщо перша доза переноситься добре, наступні дози можуть бути введені впродовж 30 хвилин (див. розділ 2 у «Застереження та запобіжні заходи»). Кількість інфузій, які ви отримаєте, залежатиме від того, як ви реагуєте на лікування. Ваш лікар обговорить це з вами.

Лікарський засіб Огіврі застосовується шляхом інфузії у вену (внутрішньовенна крапельна інфузія), ця лікарська форма для внутрішньовенного введення не призначена для підшкірного введення та повинна вводитися тільки шляхом внутрішньовенної інфузії.

При ранньому раку молочної залози, метастатичному раку молочної залози та метастатичному раку шлунка лікарський засіб вводиться 1 раз на три тижні. При метастатичному раку молочної залози лікарський засіб Огіврі також може вводитися 1 раз на тиждень.

Для попередження помилки лікування важливо перевірити етикетку на флаконі, щоб переконатися, що лікарським засобом, що буде готуватися та вводиться, є Огіврі (трастузумаб) а не інший лікарський засіб, що містить трастузумаб (наприклад, трастузумаб емтанзин або трастузумаб дерукстекал).

Якщо Ви припиняєте застосування лікарського засобу Огіврі

Не припиняйте застосування цього лікарського засобу попередньо не обговоривши це зі своїм лікарем. Всі дози необхідно вводити у відповідний час кожного тижня або кожні три тижні (залежно від режиму дозування). Це дозволить лікарському засобу діяти настільки ефективно, наскільки це можливо.

Для виведення Огіврі з організму може знадобитися до 7 місяців. Тому ваш лікар може вирішити продовжувати перевіряти функції вашого серця навіть після закінчення лікування.

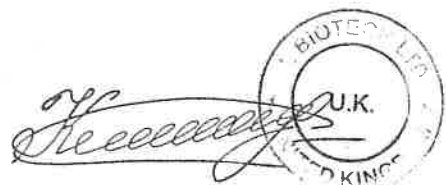
Якщо у Вас є додаткові питання щодо застосування цього лікарського засобу, зверніться до свого лікаря, фармацевта або медичної сестри.

4. Можливі побічні реакції

Як і всі лікарські засоби, цей лікарський засіб може спричинити побічні реакції, хоча не у всіх вони виникають.

Деякі з цих побічних реакцій можуть бути серйозними та призвести до госпіталізації.

Під час інфузії лікарського засобу Огіврі можуть виникати озноб, лихоманка та інші грипоподібні симптоми. Це трапляється дуже часто (може бути більше ніж у 1 з 10 пацієнтів). Іншими пов'язаними з інфузією симптомами є: нудота, блювання, біль, підвищення напруження м'язів та тремтіння, головний біль, запаморочення, утруднене дихання, свистяче дихання, високий або низький артеріальний тиск, порушення ритму серця (сильне серцебиття, тріпотіння серця або неправильний серцевий ритм), набряк обличчя та губ, висипання та відчуття втоми. Деякі з цих симптомів можуть бути серйозними і деякі пацієнти помирали (див. розділ 2 в «Застереження та запобіжні заходи»).



Handwritten signature and circular stamp of the Biotech UK company.

Ці реакції виникають переважно під час першої внутрішньовенної інфузії («краплинного» введення у вену) та протягом декількох перших годин після початку інфузії. Зазвичай вони є тимчасовими. Під час інфузії та впродовж принаймні шести годин після початку першої інфузії та двох годин після початку інших інфузій за Вами буде спостерігати медичний працівник. У разі розвитку реакції інфузія буде уповільнена або припинена та може бути проведене лікування для протидії побічним реакціям. Після ослаблення симптомів інфузія може бути продовжена.

Зрідка симптоми можуть виникати пізніше, ніж через шість годин після початку інфузії. У такому разі Вам слід негайно звернутися до свого лікаря. Іноді симптоми можуть слабшати, а пізніше посилюватися.

Серйозні побічні реакції

Інші побічні реакції можуть виникнути в будь-який час під час лікування Огіврі, не лише пов'язані з інфузією. **Негайно повідомте лікаря або медсестру, якщо ви помітили будь-які з наступних побічних реакцій:**

- Проблеми з серцем іноді можуть виникати під час лікування та іноді після припинення лікування та можуть бути серйозними. Вони включають ослаблення серцевого м'яза, що може призвести до серцевої недостатності, запалення внутрішньої оболонки навколо серця та порушення серцевого ритму. Це може призвести до таких симптомів, як задишка (включаючи задишку вночі), кашель, затримка рідини (набряки) у ногах або руках, серцебиття (тріпотіння серця або неправильний серцевий ритм) (див. розділ 2. Перевірки серця).

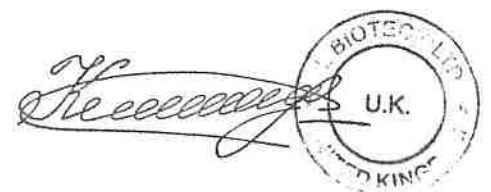
Ваш лікар буде регулярно контролювати у Вас стан серця під час та після лікування, але Вам слід негайно повідомити своєму лікарю у разі появи будь-якого з вищезазначених симптомів.

- Синдром лізису пухлини (група метаболічних ускладнень, що виникають після лікування раку, що характеризується високим вмістом калію та фосфату в крові та низьким рівнем кальцію в крові). Симптоми можуть включати проблеми з нирками (слабкість, задишка, втома та сплутаність свідомості), проблеми з серцем (тремтіння серця або прискорене або повільне серцебиття), судоми, блювоту або діарею та поколювання в роті, руках або ногах.

У разі появи у Вас будь-якого з вищезазначених симптомів після завершення лікування лікарським засобом Огіврі, Вам слід звернутися до свого лікаря та повідомити, що Ви раніше отримували лікарський засіб Огіврі.

Дуже часті побічні реакції: можуть виникати частіше ніж у 1 з 10 пацієнтів

- інфекції
- діарея
- запор
- печія (диспепсія)
- слабкість
- висипання на шкірі
- біль у грудній клітці
- абдомінальний (шлунковий) біль
- біль у суглобах
- низький рівень еритроцитів і лейкоцитів (допомагають боротися з інфекцією), іноді з лихоманкою
- біль у м'язах
- кон'юнктивіт (виділення з очей зі свербінням та кірочками на повіках)
- слюзотеча
- кровотеча з носа
- нежить



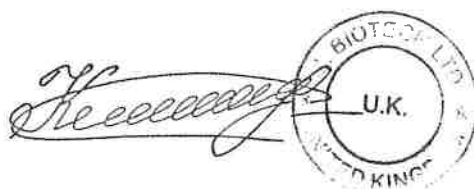
- випадіння волосся
- тремор
- припливи
- запаморочення
- захворювання нігтів
- втрата ваги
- втрата апетиту
- неможливість заснути (безсоння)
- порушення смаку
- низький рівень тромбоцитів
- утворення синців
- оніміння або поколювання пальців рук і ніг, що іноді може поширюватися на решту кінцівки
- почервоніння, набряк або біль у роті та/або горлі
- біль, набряк, почервоніння або поколювання рук та/або ніг
- задишка
- головний біль
- кашель
- блювота
- нудота

Часті побічні реакції: можуть виникати з частотою до 1 з 10 пацієнтів

- алергічні реакції
- сухість у роті та сухість шкіри
- інфекції горла
- сухість очей
- інфекції шкіри та сечового міхура
- потіння
- слабкість і нездужання
- запалення молочних залоз
- занепокоєння
- запалення печінки
- депресія
- порушення з боку нирок
- підвищення м'язового тонусу або напруження (гіпертонія)
- астма
- інфекція легень
- біль у руках та/або ногах
- порушення з боку легень
- сверблячий висип
- біль у спині
- бажання заснути (сонливість)
- біль у шиї
- геморой (набряк кровоносних судин навколо заднього проходу)
- біль у кістках
- свербіж
- акне
- спазми м'язів ніг

Нечасті побічні ефекти: можуть виникати з частотою до 1 із 100 пацієнтів

- глухота
- горбистий висип
- ниття



- запалення або рубцювання легенів

Рідкісні побічні реакції: можуть виникати з частотою до 1 з 1000 пацієнтів

- жовтяниця (пожовтіння шкіри та білків очей)
- анафілактичні реакції (серйозна раптова алергічна реакція з такими симптомами, як висип, свербіж шкіри, утруднене дихання або відчуття запаморочення або непритомність)

Побічні реакції, частота яких невідома: частоту неможливо визначити за наявними даними

- патологічне або порушене згортання крові
- високі рівні калію
- набряк або кровотеча на задній поверхні очей
- шок (небезпечне зниження кров'яного тиску, що супроводжується такими симптомами, як часте поверхневе дихання, холодна та липка шкіра, прискорений слабкий пульс, запаморочення, слабкість та непритомність)
- порушення серцевого ритму
- дихальні розлади
- дихальна недостатність
- гостре накопичення рідини у легенях
- гостре звуження дихальних шляхів
- аномально низький рівень кисню в крові
- утруднене дихання у положенні лежачи
- ураження печінки
- набряк обличчя, губ і горла
- ниркова недостатність
- аномально низький рівень рідини навколо дитини в утробі матері
- порушення внутрішньоутробного розвитку легень
- порушення внутрішньоутробного розвитку нирок

Деякі з побічних ефектів можуть бути обумовлені наявним раком молочної залози. Якщо Ви отримуєте лікарський засіб Огіврі у комбінації з хіміотерапією, деякі з побічних ефектів також можуть бути спричинені хіміотерапією.

Повідомлення про побічні реакції

Якщо у Вас виникли побічні реакції, повідомте про це своєму лікарю, фармацевту або медичній сестрі. Це можуть бути будь-які можливі побічні ефекти не зазначені у цьому листку-вкладиші. Також Ви можете повідомити про побічні реакції безпосередньо до департаменту фармаконагляду Регуляторного органу з виробництва товарів для здоров'я (HPRA). Веб сайт: www.hpra.ie. Повідомляючи про побічні реакції, Ви можете допомогти отримати більше інформації про безпеку цього лікарського засобу.

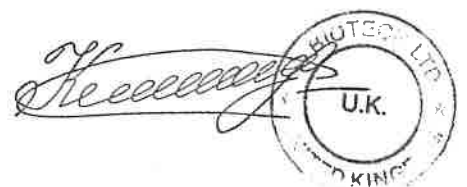
5. Як зберігати лікарський засіб Огіврі

Зберігайте цей лікарський засіб у недоступному для дітей місці.

Не використовуйте цей лікарський засіб після закінчення терміну придатності, що зазначений на зовнішній картонній упаковці та на етикетці флакона після «EXP». Термін придатності посилається на останній день місяця.

Зберігати у холодильнику (2 °C – 8 °C).

Після розведення інфузійний розчин слід використати негайно. Не застосовуйте лікарський засіб Огіврі, якщо перед введенням Ви помітили тверді частки або зміну кольору.



Не викидайте будь-які ліки у стічні води або побутові відходи. Запитайте у фармацевта, як викидати ліки, які Ви більше не використовуєте. Ці заходи допоможуть захистити навколишнє середовище.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Що містить лікарський засіб Огіврі

- Діючою речовиною є трастузумаб. Кожен флакон містить або;
 - 150 мг трастузумабу, який необхідно розчинити в 7,2 мл води для ін'єкцій, або
 - 420 мг трастузумабу, який необхідно розчинити у 20 мл води для ін'єкцій.
- Отриманий розчин містить приблизно 21 мг/мл трастузумабу.
- Іншими інгредієнтами є L-гістидину гідрохлорид, L-гістидин, сорбіт (E420 (див. розділ 2 «Лікарський засіб Огіврі містить сорбіт (E420) і натрій»)), макрогол 3350, кислота хлористоводнева концентрована та натрію гідроксид (для коригування pH).

Як виглядає лікарський засіб Огіврі та що міститься в упаковці

Лікарський засіб Огіврі є порошком для концентрату для розчину для внутрішньовенної інфузії, що поставляється у скляному флаконі з гумовою пробкою та містить 150 мг або 420 мг трастузумабу. Порошок має вигляд осаду білого або блідо-жовтого кольору. Кожна картонна упаковка містить 1 флакон з порошком.

Власник реєстраційного посвідчення

Біосімілар Колаборейшнс Айрленд Лімітед
(Ей Біокон Біолоджікс Компані)

Юніт 35/36

Гранж Парад

Балдойл Індастріал Істейт

Дублін 13

ДУБЛІН

Ірландія

D13 R20R

Виробник

Біосімілар Колаборейшнс Айрленд Лімітед

Блок В, Кресцент Білдінг, Сантрі Демесне

Дублін

D09 C6X8

Ірландія

Щодо будь-якої інформації про цей лікарський засіб, будь ласка, зверніться до місцевого представника Власника реєстраційного посвідчення:

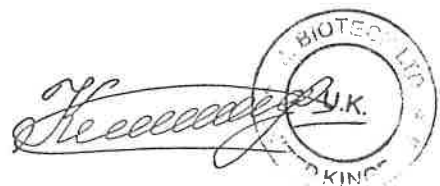
Ірландія

Біосімілар Колаборейшнс Айрленд Лімітед

Тел: 1800777794

Дата останнього перегляду цього листка-вкладиша грудень 2023

Детальна інформація про цей лікарський засіб доступна на веб-сайті Європейського Агентства Лікарських Засобів (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.



Огіврі® 150 мг 420 мг

порошок для концентрату для розчину для інфузій
трастузумаб

Наступна інформація призначена тільки для медичних працівників

Щоб запобігти помилкам при лікуванні, важливо перевіряти етикетки флаконів, щоб переконатися, що ліки, які готують і вводять, є Огіврі (трастузумаб), а не інший продукт, що містить трастузумаб (наприклад, трастузумаб емтанзин або трастузумаб дерукстекал).

Завжди зберігайте цей лікарський засіб у закритій оригінальній упаковці в холодильнику при температурі 2 °C - 8 °C. Після відновлення водою для ін'єкцій (не входить до складу упаковки) лікарський засіб Огіврі є стабільним протягом 10 днів при температурі 2 °C - 8 °C та не повинен заморожуватися.

Слід дотримуватися обережності під час відновлення лікарського засобу Огіврі. Надмірне піноутворення під час відновлення або струшування відновленого лікарського засобу Огіврі може ускладнити відбір із флакону необхідної дози лікарського засобу.

Огіврі 150 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій

Слід дотримуватися правил асептики. Кожен флакон 150 мг з лікарським засобом Огіврі відновлюється 7,2 мл води для ін'єкцій (не входить до складу упаковки). Слід уникати використання для відновлення інших розчинників. Об'єм відновленого лікарського засобу, що містить приблизно 21 мг/мл трастузумабу, становить 7,4 мл та призначений для введення 1 дози. 4 %-й надлишок об'єму гарантує, що зазначена доза 150 мг може бути відібрана з кожного флакону.

Огіврі 420 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій

Слід дотримуватися правил асептики. Кожен флакон 420 мг з лікарським засобом Огіврі відновлюється 20 мл води для ін'єкцій (не входить до складу упаковки). Слід уникати використання для відновлення інших розчинників. Об'єм відновленого лікарського засобу, що містить приблизно 21 мг/мл трастузумабу, становить 21 мл та призначений для введення 1 дози. 4,8 %-й надлишок об'єму гарантує, що зазначена доза 420 мг може бути відібрана з кожного флакону.

Флакон Огіврі		Об'єм стерильної води для ін'єкцій		Кінцева концентрація
Флакон з 150 мг	+	7,2 мл	=	21 мг/мл
Флакон з 420 мг	+	20 мл	=	21 мг/мл

Інструкції для відновлення

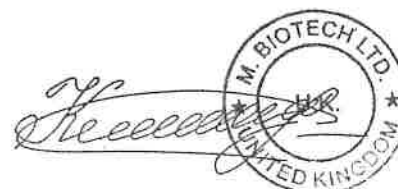
1) За допомогою стерильного шприца повільно введіть відповідний об'єм (що зазначений вище) води для ін'єкцій у флакон з ліофілізованою масою лікарського засобу Огіврі, спрямовуючи струмінь розчинника безпосередньо на ліофілізовану масу.

2) Обережно обертайте флакон, щоб сприяти відновленню. НЕ СТРУШУЙТЕ!

У процесі відновлення можливе утворення невеликої кількості піни. Дайте флакону відстоятися впродовж приблизно 5 хвилин. Після відновлення лікарський засіб Огіврі представляє собою прозорий розчин від безбарвного до блідо-жовтого кольору, що не повинен містити видимих часток.

Визначення необхідного об'єму розчину:

- для початкової дози трастузумабу 4 мг/кг маси тіла або наступної щотижневої дози трастузумабу 2 мг/кг маси тіла:



82

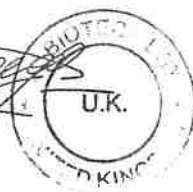
$$\text{Об'єм (мл)} = \frac{\text{Маса тіла (кг)} \times \text{дозу (4 мг/кг для початкової або 2 мг/кг для підтримувальної)}}{21 \text{ (мг/мл, концентрація відновленого розчину)}}$$

- для початкової дози трастузумабу 8 мг/кг маси тіла або наступної 3-тижневої дози трастузумабу 6 мг/кг маси тіла:

$$\text{Об'єм (мл)} = \frac{\text{Маса тіла (кг)} \times \text{дозу (8 мг/кг для початкової або 6 мг/кг для підтримувальної)}}{21 \text{ (мг/мл, концентрація відновленого розчину)}}$$

Відповідний об'єм розчину слід відібрати з флакону, використовуючи стерильну голку та шприц, та додати в інфузійний мішок із полівінілхлориду, поліетилену або поліпропілену, що містить 250 мл розчину натрію хлориду 9 мг/мл (0,9 %) для інфузії. Не використовуйте розчини, які містять глюкозу. Щоб перемішати розчин мішок слід обережно обертати мішок, уникаючи утворення піни. Перед введенням розчини для парентерального застосування слід оглядати на наявність видимих часток або зміну кольору. Після приготування розчин слід застосувати негайно. У разі розведення з дотриманням правил асептики розчин можна зберігати протягом 90 діб при температурі 2 °C - 8 °C або 24 годин.

Handwritten signature



Переклад короткої характеристики
лікарського засобу державною мовою,
автентичність якої підтверджена підписом
Заявника або уповноваженого ним
представника (Федьків К.Д.)

До Реєстраційного посвідчення

№ _____

від _____

Коротка характеристика лікарського засобу

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Огіврі 150 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій

Огіврі 420 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій

2. ЯКІСНИЙ І КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Огіврі 150 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій

Один флакон містить 150 мг трастузумабу, гуманізованого моноклонального антитіла IgG1, отриманого з суспензійної культури клітин ссавців (яєчників китайського хом'яка) та очищеного за допомогою афінної та іонообмінної хроматографії, включаючи специфічні процедури інактивації та видалення вірусу.

Огіврі 420 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій

Один флакон містить 420 мг трастузумабу, гуманізованого моноклонального антитіла IgG1, отриманого з суспензійної культури клітин ссавців (яєчників китайського хом'яка), очищеного за допомогою афінної та іонообмінної хроматографії, включаючи специфічні процедури інактивації вірусу та видалення.

Відновлений розчин Огіврі містить 21 мг/мл трастузумабу.

Допоміжна речовина з відомою дією

Кожен флакон по 150 мг містить 115,2 мг сорбіту (E420).

Кожен флакон по 420 мг містить 322,6 мг сорбіту (E420).

Повний перелік допоміжних речовин див. у розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Порошок для концентрату для розчину для інфузій (порошок для концентрату).

Ліофілізований порошок від білого до світло жовтого кольору.

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Терапевтичні показання

Метастатичний рак молочної залози

Препарат Огіврі показаний для лікування дорослих пацієнтів з HER2-позитивним метастатичним раком молочної залози (МРМЗ):

— як монотерапія для пацієнтів, яким застосовували як мінімум дві схеми хіміотерапії з приводу метастатичної стадії захворювання. Попередня хіміотерапія повинна включати щонайменше

Необов'язково
U.K.
1

антрациклін і таксан, за винятком випадків, коли пацієнти не мають протипоказань до цих препаратів. Пацієнти з позитивними гормональними рецепторами також повинні мати невдалу гормональну терапію, за винятком випадків, коли пацієнти не мають протипоказань до цих методів лікування.

- у комбінації з паклітакселом для пацієнтів, які не отримували хіміотерапії метастатичної стадії хвороби і для яких не підходить антрациклін;
- у комбінації з доцетакселом для пацієнтів, які не отримували хіміотерапії метастатичної стадії хвороби і для яких не підходить антрациклін;
- у комбінації з інгібітором ароматази для пацієнток у постменопаузі з гормональним рецептор-позитивним раком молочної залози, які не отримували хіміотерапії з приводу метастатичної стадії захворювання.

Ранній рак молочної залози

Огіврі показаний для лікування дорослих пацієнтів з HER2-позитивним раннім раком молочної залози (PM3):

- після хірургічного втручання, хіміотерапії (неoad'ювантної або ад'ювантної) та променевої терапії (за необхідності) (див. розділ 5.1)
- після проведення ад'ювантної хіміотерапії доксорубіцином і циклофосфамідом в комбінації з паклітакселом або доцетакселом;
- у комбінації з ад'ювантною хіміотерапією доцетакселом і карбоплатином;
- у комбінації із неoad'ювантною хіміотерапією із подальшим застосуванням препарату Огіврі як ад'ювантної терапії для лікування місцевопоширеного (в тому числі запального) раку молочної залози або пухлин, діаметр яких > 2 см (див. розділи 4.4 і 5.1).

Огіврі слід застосовувати лише пацієнтам із метастатичним або раком молочної залози на ранніх стадіях, чиї пухлини мають надекспресію HER2 або ампліфікацію гена HER2, як визначено за допомогою точного та перевіреного аналізу (див. розділи 4.4 та 5.1).

Метастатичний рак шлунку

Препарат Огіврі у комбінації з капецитабіном чи внутрішньовенним 5-фторурацилом і цисплатином показаний для лікування пацієнтів з HER2-позитивною метастатичною аденокарциномою шлунка чи гастроезофагеального переходу, які раніше не отримували хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання.

Препарат Огіврі слід застосовувати лише пацієнтам з метастатичним раком шлунка, у пухлинах яких спостерігається гіперекспресія HER2, що визначається за показником IHC2+ та підтверджуючим результатом SISH чи FISH, або результатом IHC 3+. Слід використовувати точні та валідовані методи дослідження (див. розділи 4.4 та 5.1).

4.2 Спосіб застосування та дози

Перед початком терапії обов'язковим є тестування на HER2 (див. розділи 4.4 і 5.1). Лікування трастузумабом має розпочинати лише лікар, який має досвід застосування цитотоксичної хіміотерапії (див. розділ 4.4), і проводити його має лише медичний працівник.

Препарат Огіврі для внутрішньовенного введення не призначений для підшкірного введення, його слід вводити лише шляхом внутрішньовенної інфузії.

Якщо потрібен альтернативний шлях введення, слід застосовувати інші препарати трастузумабу, що пропонують таку можливість.



Для запобігання медикаментозним помилкам важливо перевіряти етикетки флаконів, щоб переконатися, що готується і вводиться саме препарат Огіврі (трастузумаб), а не інший препарат, що містить трастузумаб (наприклад, трастузумаб емтанзин або трастузумаб дерукстекан).

Спосіб застосування

Метастатичний рак молочної залози

Тритижнева схема

Рекомендована початкова навантажувальна доза становить 8 мг/кг маси тіла. Рекомендована підтримуюча доза з тритижневими інтервалами становить 6 мг/кг маси тіла, починаючи через три тижні після навантажувальної дози.

Щотижнева схема

Рекомендована початкова навантажувальна доза трастузумабу становить 4 мг/кг маси тіла. Рекомендована щотижнева підтримуюча доза трастузумабу становить 2 мг/кг маси тіла, починаючи через тиждень після навантажувальної дози.

Застосування в комбінації з паклітакселом або доцетакселом

У базових дослідженнях (H0648g, M77001) паклітаксел або доцетаксел застосовували на наступний день після першої дози трастузумабу (щодо дози див. Коротку характеристику лікарського засобу (КХЛЗ) для паклітакселу або доцетакселу) і одразу після наступних доз трастузумабу, якщо попередня доза трастузумабу добре переносилася.

Застосування в комбінації з інгібітором ароматази

У базовому дослідженні (BO16216) трастузумаб і анастрозол застосовували з 1-го дня. Не було обмежень щодо відносного часу прийому трастузумабу та анастрозолу під час введення (щодо дози див. Коротку характеристику препарату для анастрозолу або інших інгібіторів ароматази).

Ранній рак молочної залози

Тритижнева та щотижнева схема

Для тритижневої схеми рекомендована початкова навантажувальна доза трастузумабу становить 8 мг/кг маси тіла. Рекомендована підтримуюча доза трастузумабу з тритижневими інтервалами становить 6 мг/кг маси тіла, починаючи з трьох тижнів після навантажувальної дози.

Щотижнева схема (початкова навантажувальна доза 4 мг/кг, потім 2 мг/кг щотижня) одночасно з паклітакселом після хіміотерапії доксорубіцином і циклофосфамідом.

Див. розділ 5.1 для комбінованого дозування хіміотерапії.

Метастатичний рак шлунку

Тритижнева схема

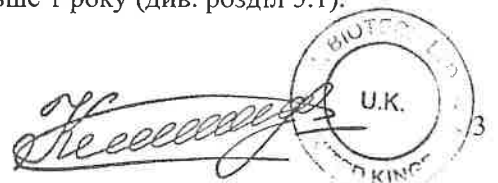
Рекомендована початкова навантажувальна доза становить 8 мг/кг маси тіла. Рекомендована підтримуюча доза з тритижневими інтервалами становить 6 мг/кг маси тіла, починаючи з трьох тижнів після навантажувальної дози.

Рак молочної залози та рак шлунку

Тривалість лікування

Пацієнтів з метастатичним раком молочної залози або поширеним раком шлунку слід лікувати трастузумабом до прогресування захворювання.

Пацієнти з раннім раком молочної залози повинні отримувати лікування трастузумабом протягом 1 року або до рецидиву захворювання, залежно від того, що настане раніше; не рекомендується продовжувати лікування раннього раку молочної залози більше 1 року (див. розділ 5.1).



Зниження дози

Під час клінічних досліджень дозу трастузумабу не знижували. Пацієнти можуть продовжувати терапію протягом періодів оборотної міслосупресії, спричиненої хіміотерапією, але протягом цього періоду за ними слід ретельно спостерігати щодо ускладнень нейтропенії. Зверніться до Короткої характеристики на лікарський засіб для паклітакселу, доцетакселу або інгібітору ароматази, щоб отримати інформацію щодо зниження дози або подовження інтервалів.

Якщо фракція викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) у відсотках падає на ≥ 10 пунктів від початкового значення або знижується до менше 50 %, лікування слід призупинити та провести повторну оцінку ФВЛШ протягом приблизно 3 тижнів. Якщо ФВЛШ не покращилася, або вона ще більше знизилася, або якщо розвинулась клінічно значуща серцева недостатність, слід наполегливо розглянути можливість припинення застосування трастузумабу, за винятком випадків, коли користь для окремого пацієнта переважає ризики. Усіх таких пацієнтів слід направити на обстеження до кардіолога та спостерігати за їх станом.

Пропущені дози

Якщо пацієнт пропустив дозу трастузумабу на один тиждень або менше, слід якнайшвидше ввести звичайну підтримуючу дозу (щотижнева схема: 2 мг/кг; тритижнева схема: 6 мг/кг). Не чекайте наступного запланованого циклу. Подальші підтримуючі дози слід вводити через 7 днів або 21 день відповідно до тижневої або тритижневої схем.

Якщо пацієнт пропустив дозу трастузумабу більш ніж на один тиждень, повторну навантажувальну дозу трастузумабу слід ввести протягом приблизно 90 хвилин (щотижнева схема: 4 мг/кг; тритижнева схема: 8 мг/кг) якомога швидше. Подальші підтримуючі дози трастузумабу (щотижнева схема: 2 мг/кг; тритижнева схема 6 мг/кг відповідно) слід вводити через 7 або 21 день відповідно до тижневої або тритижневої схем.

Особливі групи пацієнтів

Спеціальних фармакокінетичних досліджень у пацієнтів похилого віку та пацієнтів з порушенням функції нирок або печінки не проводилося. У популяційному фармакокінетичному аналізі вік і порушення функції нирок не впливають на розподіл трастузумабу.

Діти

Немає доцільного застосування трастузумабу в педіатричній популяції.

Спосіб застосування

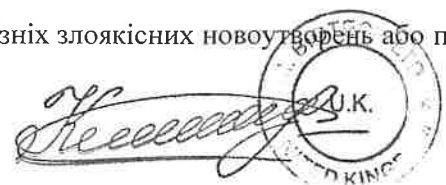
Навантажувальну дозу трастузумабу слід вводити у вигляді 90-хвилинної внутрішньовенної інфузії. Не вводити внутрішньовенно або болюсно. Внутрішньовенне вливання трастузумабу має здійснювати медичний працівник, який готовий лікувати анафілаксію, і має бути доступний набір для екстреної допомоги. Слід спостерігати за пацієнтами щонайменше протягом шести годин після початку першої інфузії та протягом двох годин після початку наступних інфузій щодо таких симптомів, як лихоманка та озноб або інші симптоми, пов'язані з інфузією (див. розділи 4.4 та 4.8). Переривання або уповільнення швидкості інфузії може допомогти контролювати такі симптоми. Інфузію можна відновити, коли симптоми зникнуть.

Якщо початкова навантажувальна доза добре переносилася, наступні дози можна вводити у вигляді 30-хвилинної інфузії.

Інструкції щодо розчинення лікарського засобу перед застосуванням див. у розділі 6.6.

4.3 Протипоказання

- Підвищена чутливість до діючої речовини, мишачих білків або до будь-якої з допоміжних речовин, перелічених у розділі 6.1.
- Виражена задишка в стані спокою внаслідок ускладнень пізніх злоякісних новоутворень або при потребі в додатковій кисневій терапії.



4.4 Особливі застереження та застереження щодо застосування

Простежуваність

З метою покращення відстеження біологічних лікарських засобів слід чітко фіксувати назву та номер серії введеного препарату.

Тестування на HER2 необхідно проводити в спеціалізованій лабораторії, яка може забезпечити адекватну валідацію процедур тестування (див. розділ 5.1).

Наразі немає даних клінічних досліджень щодо повторного лікування пацієнтів, які раніше отримували трастузумаб в якості ад'ювантної терапії.

Серцева дисфункція

Загальні міркування

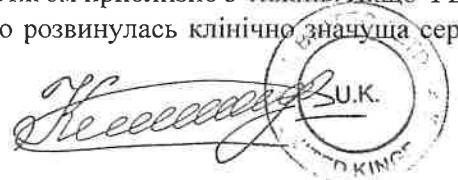
Пацієнти, які отримують лікування трастузумабом, мають підвищений ризик розвитку серцевої недостатності (клас II-IV за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації [NYHA]) або безсимптомної серцевої дисфункції. Ці явища спостерігалися у пацієнтів, які отримували терапію трастузумабом окремо або в комбінації з паклітакселем або доцетакселем, особливо після хіміотерапії, що містить антрациклін (доксорубіцин або епірубіцин). Вони можуть бути від помірних до тяжких і асоціюватися з летальним наслідком (див. розділ 4.8). Крім того, слід дотримуватися обережності при лікуванні пацієнтів з підвищеним серцевим ризиком, наприклад, з артеріальною гіпертензією, документально підтвердженою ішемічною хворобою серця, СН, ФВЛШ < 55 %, літнього віку.

Усім кандидатам на лікування трастузумабом, особливо тим, хто раніше отримував антрацикліни та циклофосфаміди (АЦ), слід пройти базове кардіологічне обстеження, що включає збір анамнезу та фізикальне обстеження, електрокардіограму (ЕКГ), ехокардіограму та/або мультиспіральне сканування (МСГ) або магнітно-резонансну томографію. Моніторинг може допомогти виявити пацієнтів, у яких розвивається серцева дисфункція. Кардіологічні дослідження, як і на початковому етапі, слід повторювати кожні 3 місяці під час лікування та кожні 6 місяців після припинення лікування до 24 місяців від останнього введення трастузумабу. Перед прийняттям рішення про лікування трастузумабом слід провести ретельну оцінку співвідношення ризик/користь.

За результатами популяційного фармакокінетичного аналізу всіх наявних даних (див. розділ 5.2), трастузумаб може зберігатися в кровообігу до 7 місяців після припинення лікування препаратом Огіврі (див. розділ 5.2). Пацієнти, які отримують антрацикліни після відміни трастузумабу, можуть мати підвищений ризик розвитку серцевої дисфункції. Якщо це можливо, лікарям слід уникати терапії антрациклінами протягом 7 місяців після відміни трастузумабу. У разі застосування антрациклінів слід ретельно контролювати серцеву функцію пацієнта.

Формальне кардіологічне обстеження слід проводити пацієнтам, у яких є проблеми з серцево-судинною системою після базового скринінгу. У всіх пацієнтів слід контролювати серцеву функцію під час лікування (наприклад, кожні 12 тижнів). Моніторинг може допомогти виявити пацієнтів, у яких розвивається серцева дисфункція. Пацієнтам, у яких розвивається безсимптомна серцева дисфункція, може бути корисним більш частий моніторинг (наприклад, кожні 6 - 8 тижнів). Якщо у пацієнтів продовжує знижуватися функція лівого шлуночка, але залишається безсимптомною, лікар повинен розглянути питання про припинення терапії, якщо не спостерігається клінічної користі від терапії трастузумабом.

Безпека продовження або поновлення лікування трастузумабом у пацієнтів із серцевою дисфункцією проспективно не вивчалася. Якщо фракція викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) у відсотках падає на ≥ 10 пунктів від початкового значення або знижується до менше 50 %, лікування слід призупинити та провести повторну оцінку ФВЛШ протягом приблизно 3 тижнів. Якщо ФВЛШ не покращилася, або вона ще більше знизилася, або якщо розвинулась клінічно значуща серцева



Handwritten signature and circular stamp of the UK Medicines Division. The stamp contains the text "UK MEDICINES DIVISION" and "EUROPEAN UNION".

недостатність, слід наполегливо розглянути можливість припинення застосування трастузумабу, за винятком випадків, коли користь для окремого пацієнта переважає ризики. Усіх таких пацієнтів слід скеровувати на обстеження до кардіолога та подальше спостереження.

Якщо під час терапії трастузумабом розвивається симптоматична серцева недостатність, її слід лікувати стандартними лікарськими засобами для лікування ХСН. У більшості пацієнтів, у яких розвинулася ХСН або безсимптомна серцева дисфункція в основних дослідженнях, стан покращився при застосуванні стандартного лікування ХСН, що складається з інгібітора ангіотензин перетворювального ферменту (АПФ) або блокатора рецепторів ангіотензину (БРА) та бета-блокатора. Більшість пацієнтів із серцевими симптомами та доказами клінічної користі від лікування трастузумабом продовжували терапію без додаткових клінічних серцевих подій.

Метастатичний рак молочної залози

Трастузумаб і антрацикліни не слід призначати одночасно в комбінації при метастатичному раку молочної залози.

Пацієнти з метастатичним раком молочної залози, які раніше отримували антрацикліни, також піддаються ризику розвитку серцевої дисфункції при лікуванні трастузумабом, хоча цей ризик нижчий, ніж при одночасному застосуванні трастузумабу та антрациклінів.

Ранній рак молочної залози

Для пацієнтів з раннім раком молочної залози слід повторювати оцінку серцевої діяльності, проведену на початку лікування, кожні 3 місяці під час лікування та кожні 6 місяців після припинення лікування до 24 місяців після останнього введення трастузумабу. Пацієнтам, які отримують хіміотерапію, що містить антрацикліни, рекомендується подальший моніторинг, який слід проводити щороку протягом 5 років після останнього введення трастузумабу або довше, якщо спостерігається постійне зниження ФВЛШ.

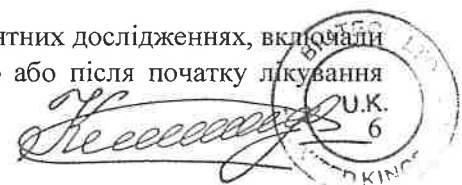
Пацієнти з інфарктом міокарда (ІМ) в анамнезі, стенокардією, що потребує медикаментозного лікування, ХСН в анамнезі або наявною ХСН (II - IV клас за NYHA), ФВЛШ < 55 %, інша кардіоміопатія, серцева аритмія, що потребує лікування, клінічно значущі захворювання клапанів серця, погано контрольована гіпертензія (гіпертензія, що контролюється стандартним медикаментозним лікуванням) та гемодинамічно ефективний перикардіальний випіт були виключені з ад'ювантних та неоад'ювантних ключових досліджень ЕВС з трастузумабом, і тому лікування не може бути рекомендоване таким пацієнтам.

Ад'ювантна терапія

Трастузумаб та антрацикліни не слід призначати одночасно в комбінації в якості допоміжного лікування.

У пацієнтів з раннім раком молочної залози спостерігалось збільшення частоти симптоматичних і безсимптомних серцевих подій, коли трастузумаб застосовували після хіміотерапії, що містить антрацикліни, порівняно із застосуванням неантрациклінової схеми доцетакселу та карбоплатину та було більш вираженим, коли трастузумаб застосовували одночасно з таксанами, ніж при введенні послідовно з таксанами. Незалежно від використовуваного режиму, більшість симптоматичних серцевих подій виникали протягом перших 18 місяців. В одному з 3 основних досліджень, проведених у середньому тривалістю 5,5 років (BCIRG006), спостерігалось безперервне збільшення кумулятивної частоти симптоматичних серцевих подій або подій із ФВЛШ у пацієнтів, яким застосовували трастузумаб одночасно з таксаном після антрацикліну до 2,37 % порівняно з приблизно 1 % у двох групах порівняння (антрациклін плюс циклофосфамід, потім таксан і таксан, карбоплатин і трастузумаб).

Фактори ризику серцевої події, виявлені в чотирьох великих ад'ювантних дослідженнях, включали похилий вік (> 50 років), низьку ФВЛШ (< 55 %) на початку, до або після початку лікування



паклітакселом, зниження ФВЛШ на 10-15 пунктів, а також попереднє або одночасне застосування антигіпертензивних лікарських засобів.

У пацієнтів, які отримували трастузумаб після завершення ад'ювантної хіміотерапії, ризик серцевої дисфункції був пов'язаний із вищою кумулятивною дозою антрацикліну, яку вводили перед початком лікування трастузумабом, і індексом маси тіла (ІМТ) $> 25 \text{ кг/м}^2$.

Неоад'ювантно-ад'ювантна терапія

У пацієнтів із раннім раком молочної залози, які підходять для неоад'ювантно-ад'ювантної терапії, трастузумаб слід застосовувати одночасно з антрациклінами лише у пацієнтів, які раніше не проходили хіміотерапію, і лише з низькими дозами антрациклінів, тобто максимальні кумулятивні дози доксорубіцину 180 мг/м^2 або епірубіцину 360 мг/м^2 .

Якщо пацієнти одночасно отримували повний курс низьких доз антрациклінів і трастузумабу в рамках неоад'ювантної терапії, додаткову цитотоксичну хіміотерапію після операції не призначати. В інших ситуаціях рішення про необхідність додаткової цитотоксичної хіміотерапії визначається на основі індивідуальних факторів.

Досвід одночасного застосування трастузумабу з низькими дозами антрацикліну наразі обмежений дослідженням MO16432.

У ключовому дослідженні MO16432 трастузумаб вводили одночасно з неоад'ювантною хіміотерапією, що включала три цикли доксорубіцину (кумулятивна доза 180 мг/м^2).

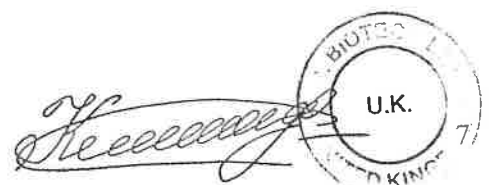
Частота симптоматичної серцевої дисфункції становила 1,7 % у групі трастузумабу.

Клінічний досвід застосування препарату пацієнтам віком від 65 років обмежений.

Реакції, пов'язані з інфузією та гіперчутливість

Повідомлялося про серйозні реакції, пов'язані з інфузією, при інфузії трастузумабу, включаючи задишку, артеріальну гіпотензію, свистяче дихання, гіпертензію, бронхоспазм, суправентрикулярну тахіаритмію, зниження насичення киснем, анафілаксію, респіраторний дистрес, кропив'янку та ангіоневротичний набряк (див. розділ 4.8). Для зниження ризику виникнення цих явищ можна використовувати премедикацію. Більшість цих подій виникає під час або протягом 2,5 годин після початку першої інфузії. У разі виникнення реакції, пов'язаної з інфузією, інфузію слід припинити або зменшити швидкість інфузії та спостерігати за пацієнтом до зникнення всіх спостережуваних симптомів (див. розділ «Особливості застосування»). Ці симптоми можна лікувати анальгетиками/жарознижувальними засобами, такими як меперидин або парацетамол, або антигістамінними засобами, такими як дифенгідрамін. У більшості пацієнтів спостерігалось зникнення симптомів, і згодом вони отримували подальші інфузії трастузумабу. Серйозні реакції успішно лікували підтримуючою терапією, такою як кисень, бета-агоністи та кортикостероїди. У рідкісних випадках ці реакції пов'язані з клінічним перебігом, що завершується летальним наслідком. Пацієнти, які відчувають задишку в стані спокою внаслідок ускладнень прогресуючої злоякісної пухлини та супутніх захворювань, можуть мати підвищений ризик летальної реакції, пов'язаної з інфузією. Тому таких пацієнтів не слід лікувати трастузумабом (див. розділ 4.3).

Також повідомлялося про початкове покращення з подальшим клінічним погіршенням та про уповільнені реакції зі швидким клінічним погіршенням. Летальні випадки траплялися протягом декількох годин і до одного тижня після інфузії. У дуже рідкісних випадках у пацієнтів спостерігалася поява інфузійних симптомів та легеневих симптомів більш ніж через шість годин після початку інфузії трастузумабу. Пацієнтів слід попередити про можливість такого пізнього початку та проінструктувати про необхідність звернутися до лікаря у разі виникнення цих симптомів.

The image shows a handwritten signature in black ink over a circular official stamp. The stamp contains the text 'U.K.' in the center and 'UNITED KINGDOM' around the perimeter.

Реакції з боку легень

Повідомлялося про тяжкі легеневі явища при застосуванні трастузумабу у постмаркетинговому періоді (див. розділ 4.8). Ці явища іноді призводили до летальних наслідків. Крім того, повідомлялося про випадки інтерстиціального захворювання легень, включаючи легеневі інфільтрати, гострий респіраторний дистрес-синдром, пневмонію, пневмоніт, плевральний випіт, респіраторний дистрес, гострий набряк легень та дихальну недостатність. Фактори ризику, пов'язані з інтерстиціальною хворобою легень, включають попередню або супутню терапію іншими протипухлинними препаратами, які, як відомо, асоціюються з нею, такими як таксани, гемцитабін, вінорелбін та променева терапія. Ці явища можуть виникати як частина реакції, пов'язаної з інфузією, або з відстроченим початком. Пацієнти, які відчувають задишку у стані спокою через ускладнення поширеного злоякісного новоутворення та супутні захворювання, можуть мати підвищений ризик розвитку легневих явищ. Тому таких пацієнтів не слід лікувати трастузумабом (див. розділ 4.3). Слід дотримуватися обережності щодо пневмоніту, особливо у пацієнтів, які отримують супутнє лікування таксанами.

Допоміжні речовини

Вміст сорбіту

Огіврі 150 мг містить 115,2 мг сорбіту в кожному флаконі.

Огіврі 420 мг містить 322,6 мг сорбіту в кожному флаконі.

Пацієнтам зі спадковою непереносимістю фруктози (СНФ) не можна призначати цей лікарський засіб без нагальної потреби.

У кожного пацієнта перед призначенням цього лікарського засобу необхідно зібрати детальну історію щодо симптомів спадкової непереносимості фруктози.

Натрій

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на дозу, тобто практично не містить натрію.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Дослідження взаємодії не проводились. Клінічно значущої взаємодії між трастузумабом і супутніми лікарськими засобами, які використовувалися в клінічних дослідженнях, не спостерігалось.

Вплив трастузумабу на фармакокінетику інших протипухлинних засобів

Фармакокінетичні дані, отримані в клінічних дослідженнях BO15935 та M77004 за участю пацієнтів жіночої статі з HER2-позитивним метастатичним раком молочної залози, продемонстрували, що вплив паклітакселу та доксорубіцину (та їхніх основних метаболітів 6- α -гідроксил-паклітакселу, РОН, та доксорубіцинолу, DOL) не змінювався за наявності трастузумабу (при навантажувальній дозі 8 мг/кг або 4 мг/кг внутрішньовенно з подальшим застосуванням внутрішньовенно 6 мг/кг 1 раз на 3 тижні або 2 мг/кг 1 раз на тиждень відповідно).

Однак трастузумаб може підвищити загальний вплив одного з метаболітів доксорубіцину (7-деоксил-13-дигідро-доксорубіцинон, D7D). Біоактивність D7D та клінічний вплив підвищеного рівня цього метаболіту невідомі.

Дані, отримані в непорівняльному дослідженні JP 16003 з оцінки впливу трастузумабу (при навантажувальній дозі 4 мг/кг внутрішньовенно з подальшим застосуванням 2 мг/кг внутрішньовенно раз на тиждень) та доцетакселу (60 мг/м² внутрішньовенно) за участю жінок з Японії з HER2-позитивним метастатичним раком молочної залози, свідчили про те, що супутнє застосування трастузумабу не мало впливу на фармакокінетику однократної дози доцетакселу. Дослідження JP19959 було піддослідженням в рамках дослідження BO18255 (ToGA), яке проводилося за участю пацієнтів із Японії чоловічої та жіночої статі з розповсюдженим раком шлунку для вивчення фармакокінетики капецитабіну та цисплатину при застосуванні разом із трастузумабом або без нього. Результати піддослідження свідчать про те, що експозиція біологічно активних метаболітів (наприклад 5-FU) капецитабіну не змінювалася при супутньому застосуванні цисплатину або цисплатину у комбінації з трастузумабом. Однак при застосуванні у комбінації з трастузумабом було відзначено вищі концентрації капецитабіну та більш тривалий період його

напіввиведення. Фармакокінетика цисплатину не змінювалася при супутньому застосуванні капецитабіну або капецитабіну із трастузумабом.

Фармакокінетичні дані дослідження H4613g/GO01305 у пацієнтів з метастатичним або місцево поширеним неоперабельним HER2-позитивним раком свідчать про те, що трастузумаб не впливає на ФК карбоплатину.

Вплив протипухлинних засобів на фармакокінетику трастузумабу

При порівнянні моделювання концентрацій трастузумабу в сироватці крові після мототерапії трастузумабом (навантажувальна доза 4 мг/кг з подальшим застосуванням 2 мг/кг внутрішньовенно раз на тиждень) та концентрацій у сироватці крові, які спостерігалися в жінок із Японії з HER2-позитивним метастатичним раком молочної залози (дослідження JP16003), жодного доказу впливу супутнього застосування доцетакселу на фармакокінетику трастузумабу виявлено не було.

Порівняння ФК результатів, отриманих у двох дослідженнях фази II (BO15935 та M77044) та одному дослідженні фази III (H0648g), в яких пацієнти отримували лікування одночасно трастузумабом і паклітакселом, а також у двох дослідженнях фази II, в якому трастузумаб застосовували як мототерапію (WO16229 та MO16982), за участю жінок з HER2-позитивним метастатичним раком молочної залози, вказує на те, що окремі та середні значення концентрацій трастузумабу у сироватці крові варіювали у межах одного й того самого дослідження та в різних дослідженнях, проте явного впливу супутнього застосування паклітакселу на фармакокінетику трастузумабу не було. Порівняння даних про фармакокінетику трастузумабу в дослідженні M77004, у якому жінки з HER2-позитивним метастатичним раком молочної залози отримували одночасне лікування трастузумабом, паклітакселом і доксорубіцином, з даними про фармакокінетику трастузумабу в дослідженнях, де трастузумаб застосовувався як монотерапія (H0649g) або в комбінації з антрацикліном плюс циклофосфамідом або паклітакселом (Дослідження H0648g) показало відсутність впливу доксорубіцину та паклітакселу на фармакокінетику трастузумабу.

Фармакокінетичні дані дослідження H4613g/GO01305 свідчать про те, що карбоплатин не впливає на фармакокінетику трастузумабу.

Супутнє застосування анастрозолу не впливало на фармакокінетику трастузумабу.

4.6 Фертильність, вагітність і лактація

Жінки дітородного віку

Жінкам дітородного віку слід рекомендувати використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування трастузумабом і протягом 7 місяців після завершення лікування (див. розділ 5.2).

Вагітність

Дослідження репродуктивної токсичності проводилися на яванських макаках, яким застосовували дози, що перевищували тижневу підтримувальну дозу трастузумабу для людини 2 мг/кг в/в не більше ніж у 25 разів, і не виявили ознак погіршення фертильності або завдання шкоди дитині в утробі матері. Спостерігалось проникнення трастузумабу через плаценту на ранньому (гестаційний вік – 20–50 днів) та пізньому (гестаційний вік – 120–150 днів) етапі розвитку плода. Невідомо, чи може впливати трастузумаб на фертильність. Оскільки дослідження впливу на репродуктивну функцію на тваринах не завжди можуть спрогнозувати такий вплив у людей, слід уникати застосування трастузумабу під час вагітності, якщо тільки потенційна користь для матері не переважає потенційний ризик для плода.

У післяреєстраційний період у вагітних жінок, які застосовували трастузумаб, були зареєстровані випадки збільшення нирок плода та (або) погіршення функції нирок на фоні олігогідрамніону, при цьому деякі з цих випадків супроводжувалися гіпоплазією легень плода з летальним кінцем. Жінок, які завагітніли, слід попередити про можливе завдання шкоди для плода. Якщо вагітна жінка проходить лікування трастузумабом або завагітніла під час застосування трастузумабу або протягом 7 місяців після застосування останньої дози трастузумабу, бажано, щоб група спеціалістів різних профілів здійснювала ретельний моніторинг стану здоров'я такої жінки.

Генеральний директор


Годування груддю

Дослідження, проведене на мавпах лінії Cynomolgus у дозах, що у 25 разів перевищували щотижневу підтримуючу дозу для людини 2 мг/кг трастузумабу для внутрішньовенного введення з 120 по 150 день вагітності, продемонструвало, що трастузумаб виділяється з молоком у післяпологовому періоді. Вплив трастузумабу внутрішньоутробно та наявність трастузумабу в сироватці крові новонароджених мавп не асоціювалися з будь-яким негативним впливом на їх ріст або розвиток від народження до 1 місяця. Невідомо, чи виділяється трастузумаб у людське молоко. Оскільки людський IgG1 виділяється в молоко людини, а потенційна шкода для немовляти невідома, жінкам не слід годувати груддю під час терапії трастузумабом та протягом 7 місяців після останньої дози.

Фертильність

Немає даних про фертильність.

4.7 Вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами

Огіврі має незначний вплив на здатність керувати автомобілем і працювати з механізмами (див. розділ 4.8). Під час лікування Огіврі можуть виникати запаморочення та сонливість (див. розділ 4.8). Пацієнтам, у яких виникають симптоми, пов'язані з інфузією (див. розділ 4.4), слід рекомендувати не керувати транспортними засобами та працювати з механізмами, доки симптоми не зникнуть.

4.8 Побічні реакції

Короткий опис профілю безпеки

Серед найбільш серйозних та/або поширених побічних реакцій, про які повідомлялося при застосуванні трастузумабу (внутрішньовенних та підшкірних форм), на сьогоднішній день є серцева дисфункція, реакції, пов'язані з інфузією, гематотоксичність (зокрема нейтропенія), інфекції та побічні реакції з боку легень.

Табличний перелік побічних реакцій

У цьому розділі використовувалися такі категорії частоти: дуже поширені ($\geq 1/10$), поширені ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), непоширені ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко поширені ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко поширені ($< 1/10000$), частота невідома (частоту неможливо оцінити за наявними даними). У кожній групі частоти побічні реакції представлені в порядку зменшення серйозності.

У таблиці 1 наведено побічні реакції, про які повідомлялося у зв'язку із застосуванням трастузумабу для внутрішньовенного введення окремо або в комбінації з хіміотерапією в основних клінічних дослідженнях і в постмаркетинговому періоді.

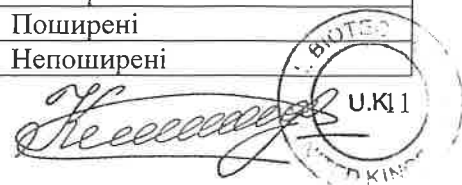
Усі включені терміни базуються на найвищому відсотку, який спостерігався в основних клінічних дослідженнях. Крім того, терміни, зазначені в постмаркетингових налаштуваннях, включені в таблицю 1.

Таблиця 1. Побічні реакції, про які повідомлялося при внутрішньовенній монотерапії трастузумабом або в комбінації з хіміотерапією в основних клінічних дослідженнях (N = 8386) і в постмаркетинговий період

Клас системи органів	Побічна реакція	Частота
Інфекції та інвазії	Інфекція	Дуже поширені
	Назофарингіт	Дуже поширені
	Нейтропенічний сепсис	Поширені
	Цистит	Поширені
	Грип	Поширені
	Синусит	Поширені
	Синусит	Поширені

Handwritten signature and circular stamp with text "UKR10" and "KIM" are visible in the bottom right corner.

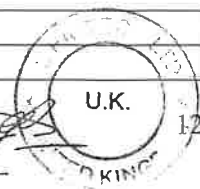
	Шкірна інфекція	Поширені
	Риніт	Поширені
	Інфекція верхніх дихальних шляхів	Поширені
	Інфекції сечовивідних шляхів	Поширені
	Фарингіт	Поширені
<i>Новоутворення, доброякісні та злоякісні (в тому числі кістки та поліпи)</i>	Прогресуюче злоякісне новоутворення	Частота невідома
	Прогресуюче новоутворення.	Частота невідома
<i>З боку системи крові та лімфатичної системи:</i>	Фебрильна нейтропенія	Дуже поширені
	Анемія	Дуже поширені
	Нейтропенія	Дуже поширені
	Кількість лейкоцитів	Дуже поширені
	Тромбоцитопенія	Дуже поширені
	Гіпопротромбінемія	Частота невідома
	Імунна тромбоцитопенія	Частота невідома
<i>З боку імунної системи</i>	Підвищена чутливість	Поширені
	+ Анафілактична реакція	Рідко поширені
	+ Анафілактичний шок	Рідко поширені
<i>З боку обміну речовин та харчування</i>	Зниження ваги/Втрата ваги	Дуже поширені
	Анорексія	Дуже поширені
	Синдром лізису пухлини	Частота невідома
	Гіперкаліємія	Частота невідома
<i>Психічні розлади</i>	Безсоння	Дуже поширені
	Тривога	Поширені
	Депресія	Поширені
<i>З боку нервової системи</i>	¹ Тремор	Дуже поширені
	Запаморочення	Дуже поширені
	Головний біль	Дуже поширені
	Парестезії	Дуже поширені
	Дисгевзія	Дуже поширені
	Периферична нейропатія	Поширені
	Гіпертонія	Поширені
	Сонливість	Поширені
<i>З боку органів зору</i>	Кон'юнктивіт	Дуже поширені
	Посилене сльозовиділення	Дуже поширені
	Сухість очей	Поширені
	Набряк диска зорового нерва	Частота невідома
	Крововилив у сітківку	Частота невідома
<i>З боку органів слуху та вестибулярного апарату</i>	Глухота	Непоширені
<i>Кардіальні порушення</i>	¹ Зниження артеріального тиску	Дуже поширені
	¹ Підвищення артеріального тиску	Дуже поширені
	¹ Нерегулярне серцебиття	Дуже поширені
	¹ Тріпотіння передсердь	Дуже поширені
	Зниження фракції викиду*	Дуже поширені
	+ Серцева недостатність (застійна)	Поширені
	⁺¹ Суправентрикулярна тахіаритмія	Поширені
	Кардіоміопатія	Поширені
	¹ Серцебиття	Поширені
	Перикардіальний випіт	Непоширені



 U.K.11

	Кардіогенний шок	Частота невідома
	Ритм галопу	Частота невідома
	Припливи	Дуже поширені
	⁺¹ Гіпотензія	Поширені
<i>Судинні розлади</i>	Вазодилатація	Поширені
	⁺ Задишка	Дуже поширені
<i>З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння</i>	Кашель	Дуже поширені
	Носова кровотеча	Дуже поширені
	Ринорея	Дуже поширені
	⁺ Пневмонія	Поширені
	Астма	Поширені
	Розлад легенів	Поширені
	⁺ Плевральний випіт	Поширені
	⁺¹ Хрипи	Непоширені
	Пневмоніт	Непоширені
	⁺ Легеневий фіброз	Частота невідома
	⁺ Респіраторний дистрес	Частота невідома
	⁺ Дихальна недостатність	Частота невідома
	⁺ Інфільтрація легенів	Частота невідома
	⁺ Гострий набряк легенів	Частота невідома
	⁺ Гострий респіраторний дистрес-синдром	Частота невідома
	⁺ Бронхоспазм	Частота невідома
	⁺ Гіпоксія	Частота невідома
	⁺ Знижена сатурація киснем	Частота невідома
	Набряк гортані	Частота невідома
	Ортопноє	Частота невідома
	Набряк легень	Частота невідома
	Інтерстиціальна хвороба легень	Частота невідома
<i>Шлунково-кишкові розлади</i>	Діарея	Дуже поширені
	Блювання	Дуже поширені
	Нудота	Дуже поширені
	¹ Набряк губи	Дуже поширені
	Біль у животі	Дуже поширені
	Диспепсія	Дуже поширені
	Запор	Дуже поширені
	Стоматит	Дуже поширені
	Геморой	Поширені
	Сухість у роті	Поширені
<i>З боку печінки та жовчовивідних шляхів</i>	Гепатоцелюлярне ураження	Поширені
	Гепатит	Поширені
	Хворобливість печінки	Поширені
	Жовтяниця	Рідко поширені
<i>З боку шкіри і підшкірної клітковини</i>	Еритема	Дуже поширені
	Висипання	Дуже поширені
	¹ Набряк обличчя	Дуже поширені
	Алопеція	Дуже поширені
	Розлади з боку нігтів	Дуже поширені
	Синдром долонно-підшовної еритродізестезії	Дуже поширені
	Акне	Поширені
	Сухість шкіри	Поширені
	Ехімози	Поширені

Handwritten signature



	Гіпергідроз	Поширені
	Макулопапульозний висип	Поширені
	Свербіж	Поширені
	Онїхоклаз	Поширені
	Дерматит	Поширені
	Кропив'янка	Непоширені
	Ангіоневротичний набряк	Частота невідома
З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини	Артралгія	Дуже поширені
	¹ Скутість м'язів	Дуже поширені
	Міалгія	Дуже поширені
	Артрит	Поширені
	Біль у спині	Поширені
	Біль у кістках	Поширені
	М'язові спазми	Поширені
	Біль у шиї	Поширені
	Біль у кінцівках	Поширені
З боку нирок та сечовидільної системи	Порушення функції нирок	Поширені
	Плівчастий гломерулонефрит	Частота невідома
	Гломерулонефропатія	Частота невідома
	Ниркова недостатність	Частота невідома
Вагітність, післяпологовий період і перинатальні стани	Маловоддя	Частота невідома
	Гіпоплазія нирок	Частота невідома
	Гіпоплазія легень	Частота невідома
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Запалення молочних залоз/мастит	Поширені
Загальні розлади та розлади в місці введення	Астенія	Дуже поширені
	Біль у грудях	Дуже поширені
	Озноб	Дуже поширені
	Втома	Дуже поширені
	Грипоподібні симптоми	Дуже поширені
	Реакція, пов'язана з інфузією	Дуже поширені
	Біль	Дуже поширені
	Гарячка	Дуже поширені
	Запалення слизової	Дуже поширені
	Периферичний набряк	Дуже поширені
	Нездужання	Поширені
	Набряк	Поширені
Травми, отруєння і процедурні ускладнення	Контузія	Поширені

⁺ Позначає побічні реакції, про які повідомлялося у зв'язку зі смертельним наслідком.

¹ Позначає побічні реакції, про які повідомляється переважно у зв'язку з реакціями, пов'язаними з інфузією. Конкретні відсотки для них недоступні.

* Спостерігається при комбінованій терапії після антрациклінів і в комбінації з таксанами

Опис окремих побічних реакцій

Кардіальні порушення

Застійна серцева недостатність (ЗСН) (II–IV функціональний клас за класифікацією NYHA) є частою побічною реакцією, пов'язаною із застосуванням трастузумабу, яка призводила до летального кінця (див. розділ 4.4). Такі ознаки та симптоми дисфункції серця, як задишка, ортопное, підвищений кашель, набряк легенів, S3-галоп або низька фракція викиду шлуночка, спостерігалися в пацієнтів, які проходили лікування трастузумабом (див. розділ 4.4).

Несенко

 13

У 3 основних клінічних дослідженнях ад'ювантного трастузумабу, що застосовувався у комбінації з хіміотерапією, частота розвитку серцевої дисфункції 3/4 ступеня (зокрема симптоматичної застійної серцевої недостатності) була подібною у пацієнтів, які отримували лише хіміотерапію (тобто не отримували трастузумаб), та у пацієнтів, які отримували трастузумаб послідовно після таксану (0,3-0,4 %). Найвищим цей показник був у пацієнтів, яким трастузумаб вводили одночасно з таксаном (2,0 %). У неоад'ювантній терапії досвід одночасного застосування трастузумабу та низьких доз антрацикліну обмежений (див. розділ 4.4).

При застосуванні трастузумабу після завершення ад'ювантної хіміотерапії серцева недостатність III - IV класу за NYHA спостерігалася у 0,6 % пацієнтів у однорічному періоді спостереження з медіаною спостереження 12 місяців. У дослідженні BO16348 після медіани спостереження 8 років частота розвитку тяжкої ХСН (III і IV клас за NYHA) в групі лікування трастузумабом протягом 1 року становила 0,8 %, а частота розвитку легкої симптоматичної та безсимптомної дисфункції лівого шлуночка - 4,6 %.

Зворотність тяжкої ХСН (визначеної як послідовність щонайменше двох послідовних значень ФВЛШ ≥ 50 % після події) була очевидною для 71,4 % пацієнтів, які отримували трастузумаб. Зворотність легкої симптоматичної та безсимптомної дисфункції лівого шлуночка була продемонстрована у 79,5 % пацієнтів. Приблизно 17 % подій, пов'язаних із серцевою дисфункцією, виникли після завершення лікування трастузумабом.

У ключових метастатичних дослідженнях внутрішньовенного введення трастузумабу частота розвитку серцевої дисфункції варіювала від 9 % до 12 % при його комбінації з паклітакселом порівняно з 1 % - 4 % при застосуванні тільки паклітакселу. Для монотерапії цей показник становив 6 % - 9 %. Найвищий показник серцевої дисфункції спостерігався у пацієнтів, які отримували трастузумаб одночасно з антрацикліном/циклофосфамідом (27 %), і був значно вищим, ніж при застосуванні лише антрацикліну/циклофосфаміду (7 % - 10 %). У наступному дослідженні з проспективним моніторингом серцевої функції частота розвитку симптоматичної ХСН становила 2,2 % у пацієнтів, які отримували трастузумаб і доцетаксел, порівняно з 0 % у пацієнтів, які отримували лише доцетаксел. У більшості пацієнтів (79 %), у яких розвинулася серцева дисфункція в цих дослідженнях, спостерігалася покращення після отримання стандартного лікування ХСН.

Інфузійні реакції, алергічні реакції та підвищена чутливість

За оцінками, приблизно у 40 % пацієнтів, які отримують лікування трастузумабом, виникають ті чи інші реакції, пов'язані з інфузією. Однак більшість реакцій, пов'язаних з інфузією, є легкими або помірними за інтенсивністю (за шкалою NCI-CTC) і, як правило, виникають на початку лікування, тобто під час першої, другої та третьої інфузії, і зменшуються за частотою при наступних інфузіях. Реакції включають озноб, гарячку, задишку, гіпотензію, свистяче дихання, бронхоспазм, тахікардію, зниження насичення крові киснем, респіраторний дистрес, висип, нудоту, блювання та головний біль (див. розділ 4.4). Частота реакцій, пов'язаних з інфузією, усіх ступенів варіювала між дослідженнями залежно від показання, методології збору даних, а також від того, чи вводився трастузумаб одночасно з хіміотерапією або як монотерапія.

Тяжкі анафілактичні реакції, що потребують негайного додаткового втручання, можуть виникати зазвичай під час першої або другої інфузії трастузумабу (див. розділ 4.4) і були пов'язані з летальним наслідком.

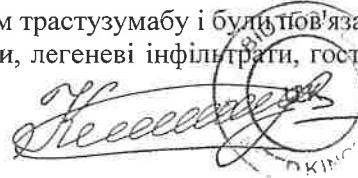
У поодиноких випадках спостерігалися анафілактоїдні реакції.

Гематотоксичність

Фебрильна нейтропенія, лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія та нейтропенія виникали дуже часто. Частота виникнення гіпопротромбінемії невідома. Ризик виникнення нейтропенії може дещо підвищуватися при введенні трастузумабу з доцетакселом після терапії антрациклінами.

Легеневі побічні реакції

Тяжкі легеневі побічні реакції виникають у зв'язку із застосуванням трастузумабу і були пов'язані з летальним наслідком. Вони включають, але не обмежуються ними, легеневі інфільтрати, гострий



респіраторний дистрес-синдром, пневмонію, пневмоніт, плевральний випіт, респіраторний дистрес, гострий набряк легенів та дихальну недостатність (див. розділ 4.4).

Детальна інформація про заходи з мінімізації ризиків, які відповідають Плану управління ризиками ЄС, наведена у розділі (розділ 4.4) "Попередження та запобіжні заходи".

Імуногенність

У неоад'ювантно-ад'ювантному дослідженні РМЗ (BO22227) при медіані спостереження понад 70 місяців у 10,1 % (30/296) пацієнтів, які отримували трастузумаб внутрішньовенно, розвинулися антитіла проти трастузумабу.

Нейтралізуючі антитіла проти трастузумабу були виявлені у постбазових зразках у 2 з 30 пацієнтів у групі внутрішньовенного введення трастузумабу.

Клінічне значення цих антитіл невідоме. Наявність антитіл до трастузумабу не впливала на фармакокінетику, ефективність (визначену за патологічною повною відповіддю [pCR] та виживаністю без подій [EFS]) та безпеку, визначену за частотою виникнення реакцій, пов'язаних з введенням (ARRs) трастузумабу, що вводився внутрішньовенно.

Дані щодо імуногенності трастузумабу при раку шлунку відсутні.

Перехід з внутрішньовенного введення трастузумабу на підшкірне та навпаки.

Дослідження MO22982 вивчало перехід з внутрішньовенного на підшкірне введення трастузумабу з основною метою - оцінити перевагу пацієнтами внутрішньовенного або підшкірного шляху введення трастузумабу. У цьому дослідженні 2 когорти (одна із застосуванням підшкірної форми препарату у флаконі та інша із застосуванням підшкірної форми препарату у системі для введення) досліджувалися із застосуванням перехресного дизайну з двома рукавами, за участю 488 пацієнтів, які були рандомізовані до однієї з двох різних тритижневих послідовностей лікування трастузумабом (внутрішньовенне [цикли 1-4] → підшкірне [цикли 5-8], або підшкірне [цикли 1-4] → внутрішньовенне [цикли 5-8]). Пацієнти були або наївні до лікування трастузумабом внутрішньовенно (20,3 %), або попередньо отримували трастузумаб внутрішньовенно (79,7 %). Для послідовності внутрішньовенне → підшкірне введення (підшкірна ампула та підшкірна форма у комбінованих когортах системи введення) частота небажаних явищ (усіх ступенів) була описана до переходу (цикли 1-4) та після переходу (цикли 5-8) як 53,8 % проти 56,4 % відповідно; для послідовності підшкірне → внутрішньовенне введення (підшкірний флакон та підшкірна форма у комбінованих когортах систем введення) частота небажаних явищ (усіх ступенів) була описана до та після переходу як 65,4 % проти 48,7 % відповідно.

Частота виникнення серйозних побічних явищ (цикли 1-4), побічних явищ 3-го ступеня та припинення лікування через побічні явища до переходу на іншу систему лікування була низькою (< 5 %) і подібною до частоти виникнення побічних явищ після переходу на іншу систему лікування (цикли 5-8). Про побічні явища 4-го або 5-го ступеня не повідомлялося.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим. Це дозволяє здійснювати постійний моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень, зазначену в Додатку V.

4.9 Передозування

Досвіду передозування у клінічних дослідженнях за участю людини немає. Одноразові дози трастузумабу, що перевищують 10 мг/кг, у клінічних дослідженнях не застосовувалися; підтримуюча доза 10 мг/кг 3 рази на тиждень після навантажувальної дози 8 мг/кг вивчалася у клінічному дослідженні за участю пацієнтів з метастатичним раком шлунка. Дози до цього рівня переносилися добре.



5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: Протипухлинні засоби, моноклональні антитіла, код АТХ: L01XC03

Огіврі є біоподібним лікарським засобом. Детальна інформація розміщена на сайті Європейського агентства з лікарських засобів <http://www.ema.europa.eu>.

Трастузумаб - це рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло IgG₁ проти рецептора епідермального фактора росту людини 2 (HER2). Гіперекспресія HER2 спостерігається у 20 %-30 % випадків первинного раку молочної залози. Дослідження показників HER2-позитивності при раку шлунку (РШ) з використанням імуногістохімії (ІГХ) та флуоресцентної гібридизації in situ (FISH) або хромогенної гібридизації in situ (CISH) показали, що існує широка варіація HER2-позитивності в межах від 6,8 % до 34,0 % для ІГХ та від 7,1 % до 42,6 % для FISH. Дослідження показують, що пацієнтки з раком молочної залози, пухлини яких гіперекспресують HER2, мають скорочену безрецидивну виживаність порівняно з пацієнтками, пухлини яких не гіперекспресують HER2. Позаклітинний домен рецептора (ECD, p105) може потрапляти в кровотік і вимірюватися в зразках сироватки крові.

Механізм дії

Трастузумаб з високою афінністю та специфічністю зв'язується з субдоменом IV, юкстамембранною ділянкою позаклітинного домену HER2. Зв'язування трастузумабу з HER2 інгібує ліганд-незалежну сигналізацію HER2 і запобігає протеолітичному розщепленню його позаклітинного домену - механізму активації HER2. В результаті було показано, що трастузумаб, як в дослідженнях in vitro, так і на тваринах, пригнічує проліферацію пухлинних клітин людини, які надмірно експресують HER2. Крім того, трастузумаб є потужним медіатором антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності (АЗКЦ). Було показано, що in vitro трастузумаб-опосередкована АЗКЦ чинить переважну дію на ракові клітини, що гіперекспресують HER2, порівняно з раковими клітинами, які не гіперекспресують HER2.

Виявлення гіперекспресії або ампліфікації гена HER2

Виявлення гіперекспресії або ампліфікації гена HER2 при раку молочної залози

Трастузумаб слід застосовувати лише пацієнтам, у пухлинах яких виявлено гіперекспресію або ампліфікацію гена HER2, що визначено за допомогою точного та валідованого аналізу. Гіперекспресію HER2 слід виявляти за допомогою імуногістохімічної (ІГХ) оцінки фіксованих пухлинних блоків (див. розділ 4.4). Ампліфікацію гена HER2 слід виявляти за допомогою флуоресцентної гібридизації in situ (FISH) або хромогенної гібридизації in situ (CISH) фіксованих блоків пухлини. Пацієнти мають право на лікування препаратом Огіврі, якщо вони демонструють сильну гіперекспресію HER2, що описується оцінкою 3+ за шкалою ІГХ або позитивним результатом FISH або CISH.

Для забезпечення точних і відтворюваних результатів тестування повинно проводитися в спеціалізованій лабораторії, яка може забезпечити валідацію процедур тестування.

Рекомендована система балів для оцінки картини забарвлення ІГХ наведена в таблиці 2:

Таблиця 2 Рекомендована система балів для оцінки картини забарвлення ІГХ при раку молочної залози

Бал	Тип забарвлення	Оцінка гіперекспресії HER2
0	Забарвлення не спостерігається або забарвлення мембран спостерігається у < 10 % пухлинних клітин	Негативна

Загалом, CISH вважається позитивним, якщо присутні більше 5 копій гена HER2 в ядрі в більш ніж 50 % пухлинних клітин.

Для будь-якого іншого методу, який може бути використаний для оцінки експресії білка або гена HER2, аналізи повинні проводитися тільки в лабораторіях, які забезпечують адекватну сучасну продуктивність валідованих методів. Такі методи повинні бути достатньо точними і достовірними, щоб продемонструвати гіперекспресію HER2, і повинні бути здатні розрізняти помірну (конгруентну з 2+) і сильну (конгруентну з 3+) гіперекспресію HER2

Для визначення гіперекспресії або ампліфікації гена HER2 слід використовувати тільки достовірні та валідовані методики. В якості першого методу тестування рекомендується ІГХ, а у випадках, коли необхідно додатково визначити статус ампліфікації гена HER2, повинна бути використана посилена сріблом гібридизація *in situ* (SISH) або технологія FISH. Однак рекомендується використовувати технологію SISH для паралельної оцінки гістології та морфології пухлини. Для забезпечення валідації процедур тестування та отримання точних і відтворюваних результатів, тестування на HER2 повинно проводитися в лабораторії, укомплектованій кваліфікованим персоналом. Повні інструкції щодо виконання аналізу та інтерпретації результатів слід брати з інформаційної листівки про продукт, що надається разом з використовуваними наборами для тестування HER2.

У дослідженні ToGA (BO18255) включалися пацієнтки з HER2-позитивним статусом, визначеним як IGH3+ або FISH-позитивний. За результатами клінічних досліджень, позитивний ефект застосування препарату був відзначений тільки у пацієнтів з найбільш високим рівнем білкової гіперекспресії HER2, оціненому як IGH 3+ або IGH 2+ і позитивний результат FISH.

У порівняльному дослідженні методів (дослідження D008548) спостерігався високий рівень відповідності (>95 %) між методами SISH та FISH при визначенні ампліфікації гена HER2 у пацієнтів з раком шлунка. Гіперекспресію HER2 слід виявляти за допомогою імуногістохімічної (ІГХ) оцінки фіксованих блоків пухлини; ампліфікацію гена HER2 повинна бути визначена методом гібридизації *in situ* з використанням SISH або FISH на фіксованих блоках пухлини..

Рекомендована система балів для оцінки картини забарвлення ІГХ наведена в таблиці 3:

Таблиця 3 Рекомендована система балів для оцінки картини забарвлення ІГХ при раку шлунку

Бальна оцінка	Хірургічний препарат - тип забарвлення	Біоптат - Біопсія схема забарвлення	Оцінка гіперекспресії HER2
---------------	--	--	----------------------------

HERZ
BIOGRAPH
U.K. 17
LONDON

0	Відсутність реактивності або мембранна реактивність у < 10 % пухлинних клітин	Відсутність реактивності або мембранної реактивності в жодній пухлинній клітині	Негативна
1+	Слабка/ледь помітна мембранна реактивність у $\geq$ 10 % пухлинних клітин; реакція клітин тільки збоку мембрани	Кластер пухлинних клітин зі слабкою/ледь помітною реакцією з боку мембрани незалежно від процентної кількості забарвлених клітин	Негативна
2+	Слабка або помірна повна, базолатеральна або латеральна мембранна реактивність у $\geq$ 10 % пухлинних клітин	Кластер пухлинних клітин зі слабкою або помірною повною, базолатеральною або латеральною мембранною реактивністю незалежно від процентної кількості забарвлених клітин	Невизначена
3+	Виражена повна, базолатеральна або латеральна мембранна реактивність у $\geq$ 10 % пухлинних клітин	Кластер пухлинних клітин з вираженою повною, базолатеральною або латеральною мембранною реактивністю незалежно від процентної кількості забарвлених клітин	Позитивна

Загалом, SISH або FISH вважається позитивним, якщо відношення кількості копій гена HER2 на пухлинну клітину до кількості копій хромосоми 17 більше або дорівнює 2.

Клінічна ефективність та безпека

Метастатичний рак молочної залози

Трастузумаб застосовувався у клінічних дослідженнях як монотерапія пацієнткам з МРМЗ, які мають пухлини з гіперекспресією HER2, і яким не вдалося провести одну або більше схем хіміотерапії з приводу метастатичного захворювання (тільки трастузумаб).

Трастузумаб також застосовувався у комбінації з паклітакселом або доцетакселом для лікування пацієнтів, які не отримували хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання. Пацієнти, які раніше отримували ад'ювантну хіміотерапію на основі антрациклінів, отримували паклітаксел (175 мг/м² інфузійно протягом 3 годин) з трастузумабом або без нього. У ключовому дослідженні доцетакселу (100 мг/м², що вводився протягом 1 години) з трастузумабом або без нього 60 % пацієнтів отримували попередню ад'ювантну хіміотерапію на основі антрацикліну. Пацієнти отримували лікування трастузумабом до прогресування захворювання.

Ефективність трастузумабу у комбінації з паклітакселом у пацієнтів, які не отримували попередню ад'ювантні антрацикліни, не вивчалася. Однак трастузумаб плюс доцетаксел був ефективним у пацієнтів незалежно від того, отримували вони попередню ад'ювантні антрацикліни чи ні.

Метод тестування на гіперекспресію HER2, що використовувався для визначення відповідності пацієнток для участі в основних клінічних дослідженнях монотерапії трастузумабом і трастузумабом плюс паклітаксел, включав імуногістохімічне фарбування на HER2 фіксованого матеріалу з пухлин молочної залози за допомогою мишачих моноклональних антитіл CB11 і 4D5. Ці тканини фіксували у формаліні або фіксаторі Буена. У цьому дослідницькому клінічному аналізі, проведеному в центральній лабораторії, використовувалася шкала від 0 до 3+. Пацієнти класифіковані як забарвлення 2+ або 3+, були включені, тоді як ті, що забарвлювалися 0 або 1+, були виключені. Понад 70 % включених пацієнтів мали гіперекспресію 3+. Отримані дані свідчать про те, що позитивний ефект був більшим у пацієнтів з більш високим рівнем гіперекспресії HER2 (3+).

Основним методом дослідження, що використовувався для визначення позитивності HER2 у ключовому дослідженні доцетакселу з трастузумабом або без нього, була імуногістохімія. Незначна частина пацієнтів була протестована за допомогою флуоресцентної гібридизації in situ (FISH). У

цьому дослідженні 87 % пацієнтів, включених у дослідження, мали захворювання, яке було ІHC3+, і 95 % пацієнтів, включених у дослідження, мали захворювання, яке було ІHC3+ та/або FISH-позитивним.

Щотижневе дозування при метастатичному раку молочної залози

Результати ефективності досліджень монотерапії та комбінованої терапії наведені в таблиці 4:

Таблиця 4 Результати досліджень ефективності монотерапії та комбінованої терапії

Параметри	Монотерапія	Комбіноване лікування			
	Трастузумаб ¹ N=172	Трастузумаб плюс паклітаксел ² N=68	Паклітаксел ² N=77	Трастузумаб плюс доцетаксел ³ N=92	Доцетаксел ³ N=94
Частота відповідей (95 % ДІ)	18 % (13 - 25)	49 % (36 - 61)	17 % (9 - 27)	61 % (50 - 71)	34 % (25 - 45)
Медіана тривалості відповіді (місяці) (95 % ДІ)	9,1 (5,6 - 10,3)	8,3 (7,3 - 8,8)	4,6 (3,7 - 7,4)	11,7 (9,3 - 15,0)	5,7 (4,6 - 7,6)
Медіана ТТП (місяців) (95 % ДІ)	3,2 (2,6 - 3,5)	7,1 (6,2 - 12,0)	3,0 (2,0 - 4,4)	11,7 (9,2 - 13,5)	6,1 (5,4 - 7,2)
Медіана виживання (місяців) (95 % ДІ)	16,4 (12,3 - ne)	24,8 (18,6 - 33,7)	17,9 (11,2 - 23,8)	31,2 (27,3 - 40,8)	22,74 (19,1 - 30,8)

ТТР = час до прогресу; "ne" означає, що його неможливо оцінити або він ще не досягнутий.

1. Дослідження N0649g: Підгрупа пацієнтів з ІHC3+
2. Дослідження N0648g: Підгрупа пацієнтів з ІHC3+
3. Дослідження M77001: Повний набір аналізів (намір лікувати), результати за 24 місяці

Комбіноване лікування трастузумабом та анастрозолом

Трастузумаб вивчався у комбінації з анастрозолом для лікування першої лінії МРЦЗ у пацієток з гіперекспресією HER2 та позитивними гормональними рецепторами (тобто рецепторами естрогену (ER) та/або рецепторами прогестерону (PR)) у постменопаузальному періоді. Виживаність без прогресування була подвоєна у групі трастузумабу плюс анастрозол порівняно з анастрозолом (4,8 місяця порівняно з 2,4 місяця). Щодо інших параметрів, то покращення спостерігалось для комбінації: загальна відповідь (16,5 % проти 6,7 %); частота клінічної користі (42,7 % проти 27,9 %); час до прогресування (4,8 місяця проти 2,4 місяця). Для часу до відповіді та тривалості відповіді не було зафіксовано жодної різниці між групами. Медіана загальної виживаності була подовжена на 4,6 місяця для пацієнтів у комбінованій групі. Різниця не була статистично значущою, однак більше половини пацієнтів, які отримували тільки анастрозол, перейшли на схему лікування, що містила трастузумаб, після прогресування захворювання.

Тритижневе дозування при метастатичному раку молочної залози

Результати ефективності непорівняльних досліджень монотерапії та комбінованої терапії наведені в таблиці 5:

Таблиця 5 Результати ефективності непорівняльних досліджень монотерапії та комбінованої терапії

Параметри	Монотерапія		Комбіноване лікування	
	Трастузумаб ¹ N=105	Трастузумаб ² N=72	Трастузумаб плюс паклітаксел ³ N=32	Трастузумаб плюс доцетаксел ⁴ N=110
Частота відповідей (95 % ДІ)	24 % (15 - 35)	27 % (14 - 43)	59 % (41 - 76)	73 % (63 - 81)

Григорук

19

Медіана тривалості відповіді (місяці) (діапазон)	10,1 (2,8 - 35,6)	7,9 (2,1 - 18,8)	10,5 (1,8 - 21)	13,4 (2,1 - 55,1)
Медіана ТТП (місяців) (95 % ДІ)	3,4 (2,8-4,1)	7,7 (4,2-8,3)	12,2 (6,2- ні)	13,6 (11 - 16)
Медіана виживання (місяців) (95 % ДІ)	ne	ne	ne	47,3 (32 - ne)

ТТР = час до прогресу; "ne" означає, що його неможливо оцінити або він ще не досягнутий.

1. Дослідження WO16229: навантажувальна доза 8 мг/кг, потім 6 мг/кг 3 рази на тиждень
2. Дослідження MO16982: навантажувальна доза 6 мг/кг щотижня x 3; потім 6 мг/кг 3 рази на тиждень
3. Дослідження BO15935
4. Дослідження MO16419

Місяця прогресування

Частота прогресування з боку печінки була значно знижена у пацієнтів, які отримували комбінацію трастузумабу і паклітакселу, порівняно з лікуванням тільки паклітакселем (21,8 % порівняно з 45,7 %; $p = 0,004$). У більшості пацієнтів, які отримували трастузумаб і паклітаксел, спостерігалось прогресування з боку центральної нервової системи, ніж у пацієнтів, які отримували тільки паклітаксел (12,6 % проти 6,5 %; $p = 0,377$).

Ранній рак молочної залози (ад'ювантне лікування)

PPM3 визначається як неметастатична первинна інвазивна карцинома молочної залози.

В якості ад'ювантного лікування трастузумаб досліджувався в 4 великих багатоцентрових рандомізованих дослідженнях.

- Дослідження BO16348 було розроблено для порівняння одного та двох років тритижневого лікування трастузумабом та спостереження за пацієнтками з HER2-позитивним PPM3 після хірургічного втручання, загальноприйнятої хіміотерапії та променевої терапії (якщо застосовно). Крім того, проводилося порівняння двох років лікування трастузумабом з одним роком лікування трастузумабом. Пацієнтам, призначеним для отримання трастузумабу, призначали початкову навантажувальну дозу 8 мг/кг, а потім по 6 мг/кг кожні три тижні протягом одного або двох років.
- Дослідження NSABP B-31 та NCCTG N9831, що входять до об'єднаного аналізу, були розроблені з метою вивчення клінічної корисності комбінації лікування трастузумабом з паклітакселем після хіміотерапії AC; крім того, дослідження NCCTG N9831 також вивчало додавання трастузумабу послідовно до хіміотерапії AC→P у пацієнтів з HER2-позитивним PPM3 хірургічного втручання.
- Дослідження BCIRG 006 було призначене для вивчення комбінованого лікування трастузумабом з доцетакселем або після хіміотерапії AC, або в комбінації доцетакселу з карбоплатином у пацієнок з HER2-позитивним PPM3 після хірургічного втручання.

PPM3 у дослідженні HERA обмежувався операбельною, первинною, інвазивною аденокарциномою молочної залози, з позитивними пахвовими вузлами або негативними пахвовими вузлами, якщо пухлини не менше 1 см у діаметрі.

У спільному аналізі досліджень NSABP B-31 та NCCTG N9831 PPM3 було обмежено жінками з операбельним раком молочної залози з високим ризиком, визначеним як HER2-позитивний і позитивний пахвовий лімфовузол або HER2-позитивний і негативний лімфовузол з ознаками високого ризику (розмір пухлини > 1 см і негативний ER або розмір пухлини > 2 см, незалежно від гормонального статусу).

У дослідженні BCIRG 006 HER2-позитивними пацієнтками вважалися пацієнтки з позитивними лімфатичними вузлами або пацієнтки з високим ризиком без ураження лімфатичних вузлів (pN0), а також принаймні з 1 з наступних факторів: розмір пухлини більше 2 см, відсутність рецепторів естрогену та рецепторів прогестерону, гістологічний та/або ядерний ступінь 2-3, або вік < 35 років).

Результати ефективності в дослідженні BO16348 після 12 місяців* та 8 років** медіани спостереження наведені в таблиці 6:

Таблиця 6 Результати ефективності дослідження BO16348

Параметри	Середній термін спостереження 12 місяців*		Середній термін спостереження 8 років***	
	Спостереження N = 1693	Трастузумаб 1 рік N = 1693	Спостереження N = 1697***	Трастузумаб 1 рік N = 1702***
Вживання без захворювань - кількість пацієнтів з подією - кількість пацієнтів без події Р-значення в порівнянні зі спостереженням Коефіцієнт небезпеки в порівнянні зі спостереженням	219 (12,9 %) 1474 (87,1 %) 0,54	127 (7,5 %) 1566 (92,5 %) < 0,0001	570 (33,6 %) 1127 (66,4 %) 0,76	471 (27,7 %) 1231 (72,3 %) < 0,0001
Вживання без рецидивів - кількість пацієнтів з подією - кількість пацієнтів без події Р-значення в порівнянні зі спостереженням Коефіцієнт небезпеки в порівнянні зі спостереженням	208 (12,3 %) 1485 (87,7 %) 0,51	113 (6,7 %) 1580 (93,3 %) < 0,0001	506 (29,8 %) 1191 (70,2 %) 0,73	399 (23,4 %) 1303 (76,6 %) < 0,0001
Віддалене виживання без захворювання - кількість пацієнтів з подією - кількість пацієнтів без події Р-значення в порівнянні зі спостереженням Коефіцієнт небезпеки в порівнянні зі спостереженням	184 (10,9 %) 1508 (89,1 %) 0,50	99 (5,8 %) 1594 (94,6 %) < 0,0001	488 (28,8 %) 1209 (71,2 %) 0,76	399 (23,4 %) 1303 (76,6 %) < 0,0001
Загальне виживання (смертність) - кількість пацієнтів з подією - кількість пацієнтів без події Р-значення в порівнянні зі спостереженням Коефіцієнт небезпеки в порівнянні зі спостереженням	40 (2,4 %) 1653 (97,6 %) 0,75	31 (1,8 %) 1662 (98,2 %) 0,24	350 (20,6 %) 1347 (79,4 %) 0,76	278 (16,3 %) 1424 (83,7 %) 0,0005

*Первинна кінцева точка ЗБП 1 року у порівнянні зі спостереженням досягла попередньо визначеної статистичної межі

**Фінальний аналіз (включаючи кросовер 52 % пацієнтів з групи спостереження на трастузумаб)

*** Існує розбіжність у загальному розмірі вибірки через невелику кількість пацієнтів, які були рандомізовані після дати відсікання для аналізу медіани 12-місячного спостереження

Результати проміжного аналізу ефективності перетнули попередньо визначену протоколом статистичну межу для порівняння 1 року застосування трастузумабу зі спостереженням. Після медіани спостереження 12 місяців відношення ризиків (ВР) для виживання без захворювання (ВБЗ) становило 0,54 (95 % ДІ 0,44, 0,67), що означає абсолютну перевагу, з точки зору 2-річного виживання без розвитку захворювання, на 7,6 відсоткових пунктів (85,8 % проти 78,2 %) на користь групи трастузумабу.

Остаточний аналіз був проведений після медіани спостереження 8 років, який показав, що 1 рік лікування трастузумабом асоціюється зі зниженням ризику на 24 % порівняно лише зі спостереженням (ВР = 0,76, 95 % ДІ 0,67, 0,86). Це означає абсолютну перевагу у вигляді 8-річної безрецидивної виживаності на 6,4 відсоткових пункти на користь 1 року лікування трастузумабом.

У цьому остаточному аналізі продовження лікування трастузумабом до двох років не показало додаткової переваги порівняно з лікуванням протягом 1 року [ВР ДПП у популяції з наміром лікувати (ІТТ) протягом 2 років порівняно з 1 роком $g = 0,99$ (95 % ДІ: 0,87, 1,13), р-значення = 0,90 та ВР ОС = 0,98 (0,83, 1,15); р-значення = 0,78]. Частота безсимптомної серцевої дисфункції була

збільшена у групі 2-річного лікування (8,1 % порівняно з 4,6 % у групі 1-річного лікування). У більшій кількості пацієнтів спостерігалось принаймні одне небажане явище 3 або 4 ступеня у групі 2-річного лікування (20,4 %) порівняно з групою 1-річного лікування (16,3 %).

У дослідженнях NSABP B-31 та NCCTG N9831 трастузумаб застосовували у комбінації з паклітакселом після хіміотерапії АС.

Доксорубіцин і циклофосфамід вводили одночасно за такою схемою:

- внутрішньовенне введення доксорубіцину в дозі 60 мг/м², що вводиться кожні 3 тижні протягом 4 циклів.
- циклофосфамід внутрішньовенно, по 600 мг/м² протягом 30 хвилин, вводили кожні 3 тижні протягом 4 циклів

Паклітаксел у комбінації з трастузумабом вводили наступним чином:

- внутрішньовенно паклітаксел - 80 мг/м² у вигляді безперервної внутрішньовенної інфузії, що вводилася щотижня протягом 12 тижнів.
- або
- паклітаксел внутрішньовенно - 175 мг/м² у вигляді безперервної внутрішньовенної інфузії кожні 3 тижні протягом 4 циклів (1-й день кожного циклу).

Результати ефективності, отримані на основі об'єднаного аналізу досліджень NSABP B-31 та NCCTG N9831 на момент проведення остаточного аналізу DFS*, підсумовані в таблиці 7. Медіана тривалості спостереження становила 1,8 року для пацієнтів у групі АС→Р та 2,0 року для пацієнтів у групі АС→РН.

Таблиця 7 Зведені результати ефективності, отримані на основі об'єднаного аналізу досліджень NSABP B-31 та NCCTG N9831 на момент проведення остаточного аналізу DFS*

Параметри	АС→Р (n = 1679)	АС→РН (n = 1672)	Hazard Ratio vs АС→Р (95% CI) p-value
Виживання без захворювань кількість пацієнтів з подією	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39, 0,59) p < 0,0001
Віддалені рецидиви кількість пацієнтів з подією	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37, 0,60) p < 0,0001
Смерть (подія ОС): кількість пацієнтів з подією	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48, 0,92) p = 0,014**

А: доксорубіцин; С: циклофосфамід; Р: паклітаксел; Н: трастузумаб

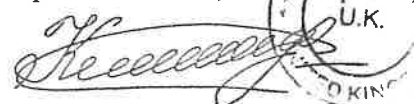
* При медіані тривалості спостереження 1,8 року для пацієнтів у групі АС→Р та 2,0 року для пацієнтів у групі АС→РН

** р-значення для ОС не перетинало попередньо визначену статистичну межу для порівняння АС→РН з АС→Р

Для первинної кінцевої точки, DFS, додавання трастузумабу до хіміотерапії паклітакселом призвело до зниження ризику рецидиву захворювання на 52 %. Співвідношення ризиків трансформується в абсолютну перевагу, що виражається в оцінці 3-річної безрецидивної виживаності на 11,8 відсоткових пунктів (87,2 % проти 75,4 %) на користь групи АС→РН (трастузумаб).

На момент оновлення даних з безпеки після медіани спостереження 3,5-3,8 років аналіз DFS підтверджує величину користі, показану в остаточному аналізі DFS. Незважаючи на перехресний перехід на трастузумаб у контрольній групі, додавання трастузумабу до хіміотерапії паклітакселом призвело до зниження ризику рецидиву захворювання на 52 %. Додавання трастузумабу до хіміотерапії паклітакселом також призвело до зниження ризику смерті на 37 %.

Заздалегідь запланований остаточний аналіз ОС з об'єднаного аналізу досліджень NSABP B-31 і NCCTG N9831 був проведений, коли сталося 707 смертей (медіана спостереження 8,3 року в групі АС→РН). Лікування АС→РН призвело до статистично значущого поліпшення ОС порівняно з АС→Р (стратифіковане ВР = 0,64; 95% ДІ [0,55, 0,74]; log-rank р-значення < 0,0001). Через 8 років

 U.K.

виживаність оцінювалася на рівні 86,9 % в групі AC→PH і 79,4 % в групі AC→P, абсолютна користь становила 7,4 % (95 % ДІ 4,9 %, 10,0 %).

Остаточні результати загальної виживаності за результатами спільного аналізу досліджень NSABP B-31 та NCCTG N9831 наведені в таблиці 8 нижче:

Таблиця 8 Підсумковий аналіз загальної виживаності за результатами об'єднаного аналізу досліджень NSABP B-31 та NCCTG N9831

Параметри	AC→P (N = 2032)	AC→PH (N = 2031)	р-значення в порівнянні з AC→P	Відношення ризиків в порівнянні з AC→P (95 % ДІ)
Смерть (подія ОС): Кількість пацієнтів з подією (%)	418 (20,6 %)	289 (14,2 %)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

А: доксорубіцин; С: циклофосфамід; Р: паклітаксел; Н: трастузумаб

Аналіз DFS також був проведений при остаточному аналізі ОС з об'єднаного аналізу досліджень NSABP B-31 та NCCTG N9831. Оновлені результати аналізу DFS (стратифіковане BP = 0,61; 95% ДІ [0,54, 0,69]) показали аналогічну перевагу DFS порівняно з остаточним первинним аналізом DFS, незважаючи на те, що 24,8 % пацієнтів у групі AC→P перейшли на прийом трастузумабу. Протягом 8 років виживаність без прогресування захворювання оцінювалася в 77,2 % (95 % ДІ: 75,4, 79,1) в групі AC→PH, що становило абсолютну перевагу 11,8 % порівняно з групою AC→P.

У дослідженні BCIRG 006 трастузумаб застосовували або в комбінації з доцетакселом, після хіміотерапії AC (AC→DH), або в комбінації з доцетакселом і карбоплатином (DCarbH).

Доцетаксел вводили наступним чином:

- внутрішньовенно доцетаксел - 100 мг/м² у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 1 години, вводили кожні 3 тижні протягом 4 циклів (2 день першого циклу доцетакселу, потім 1 день кожного наступного циклу).

або

- доцетаксел внутрішньовенно - 75 мг/м² у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 1 години, що вводиться кожні 3 тижні протягом 6 циклів (2-й день 1-го циклу, потім 1-й день кожного наступного циклу).

Після чого застосовували

- карбоплатин - при цільовій AUC = 6 мг/мл/хв вводили шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 30-60 хвилин, що повторювали кожні 3 тижні, загалом шість циклів.

Трастузумаб вводили щотижня з хіміотерапією та 3 рази на тиждень після неї протягом 52 тижнів. Результати ефективності BCIRG 006 підсумовані в таблицях 9 і 10. Середня тривалість спостереження становила 2,9 року в групі AC→D і 3,0 роки в кожній із груп AC→DH і DCarbH.

Таблиця 9 Огляд аналізу ефективності BCIRG 006 AC→D порівняно з AC→DH

Параметр	AC→D (n = 1073)	AC→DH (n = 1074)	Коефіцієнт ризику проти AC→D (95% ДІ) р-значення
Виживання без побічних реакцій Кількість пацієнтів з подією	195	134	0,61 (0,49, 0,77) p < 0,0001
Віддалений рецидив Кількість пацієнтів з подією	144	95	0,59 (0,46, 0,77) p < 0,0001
Смерть (подія ОС): Кількість пацієнтів з подією	80	49	0,58 (0,40, 0,83) p = 0,0024

Генеральний директор
Д.К. 23

AC→D = доксорубіцин плюс циклофосфамід, потім доцетаксел; AC→DH = доксорубіцин плюс циклофосфамід, потім доцетаксел плюс трастузумаб; ДІ = довірчий інтервал

Таблиця 10 Огляд аналізу ефективності BCIRG 006 AC→D порівняно з DCarbH

Параметр	AC→D (n = 1073)	AC→DH (n = 1074)	Коефіцієнт ризику проти AC→D (95% ДІ) р-значення
Виживання без побічних реакцій Кількість пацієнтів з подією	195	145	0,67 (0,54, 0,83) p = 0,0003
Віддалений рецидив Кількість пацієнтів з подією	144	103	0,65 (0,50, 0,84) p = 0,0008
Смерть Кількість пацієнтів з подією	80	56	0,66 (0,47, 0,93) p = 0,0182

AC→D = доксорубіцин плюс циклофосфамід, потім доцетаксел; DCarbH = доцетаксел, карбоплатин і трастузумаб; ДІ = довірчий інтервал

У дослідженні BCIRG 006 для первинної кінцевої точки, DFS, відношення ризиків перетворюється на абсолютну користь, з точки зору 3-річної виживаності без захворювання, яка становить 5,8 відсоткових пунктів (86,7 % проти 80,9 %) на користь групи AC→ DH (трастузумаб) та 4,6 відсоткових пунктів (85,5 % проти 80,9 %) на користь групи DCarbH (трастузумаб) порівняно з AC→D.

У дослідженні BCIRG 006 213/1075 пацієнтів у групі DCarbH (TCH), 221/1074 пацієнтів у групі AC→DH (AC→TH) і 217/1073 у групі AC→D (AC→T) мали Статус продуктивності за Карновським ≤ 90 (80 або 90). У цій підгрупі пацієнтів не було помічено жодної користі щодо безрецидивного виживання (DFS) (співвідношення ризиків = 1,16, 95 % ДІ [0,73, 1,83] для DCarbH (TCH) порівняно з AC→D (AC→T); співвідношення ризиків 0,97, 95 % ДІ [0,60, 1,55] для AC→DH (AC→TH) проти AC→D).

Крім того, був проведений ретроспективний дослідницький аналіз наборів даних клінічних досліджень спільного аналізу (JA) NSABP B-31/NCCTG N9831* та BCIRG006, які поєднували події DFS та симптоматичні серцеві події та підсумовані в Таблиці 11:

Таблиця 11. Результати аналітичних аналізів спільного аналізу клінічних досліджень NSABP B-31/NCCTG N9831 та BCIRG006, що поєднують події DFS та симптоматичні серцеві події

	AC→PH (порівняно з AC→P) (NSABP B-31 і NCCTG N9831)*	AC→DH (порівняно з AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (порівняно з AC→D) (BCIRG 006)
Первинний аналіз ефективності DFS Коефіцієнт ризику (95% ДІ) р-значення	0,48 (0,39, 0,59) p < 0,0001	0,61 (0,49, 0,77) p < 0,0001	0,67 (0,54, 0,83) p = 0,0003
Аналіз ефективності довгострокового спостереження** DFS Коефіцієнт ризиків (95% ДІ) р-значення	0,61 (0,54, 0,69) p < 0,0001	0,72 (0,61, 0,85) p < 0,0001	0,77 (0,65, 0,90) p = 0,0011

Дослідницький аналіз із DFS та симптоматичними серцевими подіями Довгострокове спостереження** Коефіцієнти ризику (95% ДІ)	0,67 (0,60, 0,75)	0,77 (0,66, 0,90)	0,77 (0,66, 0,90)
--	----------------------	----------------------	----------------------

А: доксорубіцин; С: циклофосфамід; Р: паклітаксел; D: доцетаксел; Carb: карбоплатин; H: трастузумаб

ДІ = довірчий інтервал

* На момент остаточного аналізу DFS. Середня тривалість спостереження становила 1,8 року в АС→Р групі та 2,0 роки в АС→РН групі

** Середня тривалість довгострокового спостереження для клінічних досліджень Joint Analysis становила 8,3 року (діапазон: від 0,1 до 12,1) для групи АС→РН і 7,9 року (діапазон: від 0,0 до 12,2) для групи АС→Р; Середня тривалість довгострокового спостереження для дослідження BCIRG 006 становила 10,3 року як у групі АС→D (діапазон: від 0,0 до 12,6), так і в групі DCarbH (діапазон: від 0,0 до 13,1), і становила 10,4 року (діапазон: 0,0 до 12,7) в групі АС→DH

Ранній рак молочної залози (неoad'ювантно-ад'ювантна терапія)

Наразі немає результатів, які б порівнювали ефективність трастузумабу, що вводиться з хіміотерапією в ад'ювантній терапії, з ефективністю, отриманою в неoad'ювантній/ад'ювантній терапії.

Багатоцентрове рандомізоване дослідження MO16432 було розроблене для вивчення клінічної ефективності одночасного застосування трастузумабу з неoad'ювантною хіміотерапією, що включає антрациклін і таксан, з подальшим ад'ювантним введенням трастузумабу, загальною тривалістю лікування до 1 року, в умовах неoad'ювантної терапії. У дослідження набирали пацієнток з вперше діагностованим місцево-поширеним (III стадія) або запальним РМЗ. Пацієнти з HER2+ пухлинами були рандомізовані для отримання неoad'ювантної хіміотерапії одночасно з неoad'ювантним трастузумабом або тільки неoad'ювантної хіміотерапії.

У дослідженні MO16432 трастузумаб (навантажувальна доза 8 мг/кг з наступною підтримуючою дозою 6 мг/кг кожні 3 тижні) застосовували одночасно з 10 циклами неoad'ювантної хіміотерапії, як зазначено нижче:

- Доксорубіцин 60 мг/м² і паклітаксел 150 мг/м², вводять 3 тижні протягом 3 циклів,

після чого

- паклітаксел 175 мг/м² 3 рази на тиждень протягом 4 циклів,

після чого

- CMF на 1 і 8 день кожні 4 тижні протягом 3 циклів

після чого після операції

- додаткові цикли ад'ювантного лікування трастузумабом (до завершення 1 року лікування)

Результати ефективності дослідження MO16432 підсумовані в таблиці 12. Середня тривалість спостереження в групі трастузумабу становила 3,8 року.

Таблиця 12 Результати ефективності за MO16432

Параметр	Хіміотерапія + Трастузумаб (n = 115)	Тільки хіміотерапія (n = 116)	
----------	--------------------------------------	-------------------------------	--

Немає підпису

BYOTEC LTD 25
D KING

Вживання без побічних реакцій Кількість пацієнтів з подією	46	59	Коефіцієнт ризику (95% ДІ) 0,65 (0,44, 0,96) p = 0,0275
Загальна патологічна повна відповідь* (95 % ДІ)	40 % (31,0, 49,6)	20,7 % (13,7, 29,2)	p = 0,0014
Загальна виживаність Кількість пацієнтів з подією	22	33	Коефіцієнт ризику (95% ДІ) 0,59 (0,35, 1,02) p = 0,0555

* визначається як відсутність будь-якого інвазивного раку як у молочній залозі, так і в пахвових вузлах

Абсолютну перевагу в 13 відсоткових пунктів на користь групи трастузумабу було оцінено з точки зору 3-річної безрецидивної виживаності (65 % проти 52 %).

Метастатичний рак шлунка

Трастузумаб досліджували в одному рандомізованому відкритому дослідженні III фази ToGA (BO18255) у поєднанні з хіміотерапією порівняно з хіміотерапією окремо.

Хіміотерапія проводилася наступним чином:

- капецитабін – 1000 мг/м² перорально двічі на день протягом 14 днів кожні 3 тижні протягом 6 циклів (з вечора 1-го дня до ранку 15-го дня кожного циклу)

або

- внутрішньовенне введення 5-фторурацилу - 800 мг/м²/день у вигляді безперервної внутрішньовенної інфузії протягом 5 днів кожні 3 тижні протягом 6 циклів (з 1 по 5 день кожного циклу)

Будь-яке з яких вводили з:

- цисплатином – 80 мг/м² кожні 3 тижні протягом 6 циклів у 1-й день кожного циклу.

Результати ефективності дослідження BO18225 підсумовані в таблиці 13:

Таблиця 13 **Результати ефективності за BO18225**

Параметр	FP N = 290	FP + H N = 294	HR (95 % ДІ)	p-значення
Загальна виживаність, медіана місяців	11,1	13,8	0,74 (0,60 - 0,91)	0,0046
Вживання без прогресування, медіана місяців	5,5	6,7	0,71 (0,59 - 0,85)	0,0002
Час до прогресування хвороби, Медіана місяців	5,6	7,1	0,70 (0,58 - 0,85)	0,0003
Загальна частота відповідей, %	34,5 %	47,3 %	1,70 ^a (1.22, 2.38)	0,0017
Тривалість відповіді, Медіана місяців	4,8	6,9	0,54 (0,40 - 0,73)	< 0,0001

FP + H: фторпіримідин/цисплатин + трастузумаб

ФП: фторпіримідин/цисплатин

a Співвідношення коефіцієнтів

Для участі в дослідженні були набрані пацієнти, які раніше не отримували лікування HER2-позитивної неоперабельної локально поширеної або рецидивуючої та/або метастатичної

Підпис
26

аденокарциноми шлунка чи шлунково-стравохідного переходу, що не піддається лікувальній терапії. Первинною кінцевою точкою було загальне виживання, яке визначалося як час від дати рандомізації до дати смерті з будь-якої причини. На момент аналізу загалом померли 349 рандомізованих пацієнтів: 182 пацієнти (62,8 %) у контрольній групі та 167 пацієнтів (56,8 %) у групі лікування. Більшість смертей були спричинені подіями, пов'язаними з основним раком.

Отримані аналізи підгруп показують, що позитивні ефекти лікування обмежені націлюванням на пухлини з вищим рівнем білка HER2 (IHC 2+/FISH+ або IHC 3+). Середня загальна виживаність у групі з високою експресією HER2 становила 11,8 місяців проти 16 місяців, HR 0,65 (95 % ДІ 0,51 - 0,83), а середня виживаність без прогресування становила 5,5 місяців проти 7,6 місяців, HR 0,64 (95 % ДІ 0,51 - 0,79), для FP проти FP + H відповідно. Для загальної виживаності HR становив 0,75 (95% ДІ 0,51 - 1,11) у групі IHC 2+/FISH+ і HR становив 0,58 (95% ДІ 0,41 - 0,81) у групі IHC 3+/FISH+.

У дослідницькому аналізі підгруп, проведеному в дослідженні TOGA (BO18255), не було очевидної користі щодо загальної виживаності при додаванні трастузумабу у пацієнтів із ECOG PS 2 на початку [HR 0,96 (95 % ДІ 0,51-1,79)], не піддається вимірюванню [HR 1,78 (95 % ДІ 0,87 - 3,66)] і місцево поширене захворювання [HR 1,20 (95 % ДІ 0,29 - 4,97)].

Діти

Європейське агентство з лікарських засобів відмовилося від зобов'язання подавати результати досліджень референтного лікарського засобу, що містить трастузумаб, у всіх підгрупах дитячої популяції раку молочної залози та шлунку (див. розділ 4.2 щодо використання у дітей).

5.2 Фармакокінетичні властивості

Фармакокінетику трастузумабу оцінювали в аналізі популяційної фармакокінетичної моделі з використанням об'єднаних даних від 1582 суб'єктів, включаючи пацієнтів з HER2-позитивним метастатичним раком молочної залози, раннім раком молочної залози, поширеним раком шлунка або іншими типами пухлин, а також здорових добровольців у 18 дослідженнях фази I, II та III, які отримували трастузумаб внутрішньовенно. Двокомпартментна модель із паралельним лінійним і нелінійним виведенням із центрального компартменту описувала профіль концентрації трастузумабу в залежності від часу. Завдяки нелінійному виведенню загальний кліренс зростав із зменшенням концентрації. Таким чином, неможливо визначити постійне значення періоду напіввиведення трастузумабу. $T_{1/2}$ зменшується зі зменшенням концентрації в межах інтервалу дозування (див. таблицю 16).

Пацієнти з метастатичним раком молочної залози і раннім раком молочної залози мали подібні фармакокінетичні параметри (наприклад, кліренс (CL), об'єм центрального компартменту (V_c)) та прогнозовану популяційну експозицію в рівноважному стані (C_{min} , C_{max} та AUC). Лінійний кліренс становив 0,136 л/добу для метастатичного раку молочної залози, 0,112 л/добу для раннього раку молочної залози та 0,176 л/добу для поширеного раку шлунка. Значення нелінійного параметра елімінації становили 8,81 мг/добу для максимальної швидкості елімінації (V_{max}) і 8,92 мкг/мл для константи Міхаеліса-Ментена (K_m) для пацієнтів з метастатичним раком молочної залози, раннім раком молочної залози, поширеним раком шлунка. Об'єм центрального відсіку становив 2,62 л для пацієнтів із метастатичним раком молочної залози і раннім раком молочної залози та 3,63 л для пацієнтів із поширеним раком шлунка. У кінцевій популяційній фармакокінетичній моделі, крім первинного типу пухлини, маса тіла, аспартатамінотрансфераза та альбумін у сироватці крові були визначені як статистично значущі коваріати, що впливають на експозицію трастузумабу. Однак величина впливу цих коваріатів на експозицію трастузумабу свідчить про те, що ці коваріати навряд чи матимуть клінічно значущий вплив на концентрації трастузумабу.

Прогнозовані значення фармакокінетичної експозиції для населення (медіана з 5 - 95 перцентиліями) і значення параметрів фармакокінетики при клінічно значущих концентраціях (C_{max} і C_{min}) для пацієнтів з метастатичним раком молочної залози, раннім раком молочної залози, поширеним раком шлунка, які отримували лікування за затвердженими режимами дозування кожен тиждень і кожні 3

тижні, наведено в таблиці 14 (цикл 1), таблиці 15 (стаціонарний стан) і таблиці 16 (параметри фармакокінетики).

Таблиця 14. Популяційні прогнозовані значення фармакокінетики експозиції циклу 1 (медіана з 5-го до 95-го перцентилів) схеми внутрішньовенного введення трастузумабу у пацієнтів з метастатичним раком молочної залози, раннім раком молочної залози, поширеним раком шлунку

Режим	Первинний тип пухлини	N	C _{min} (мкг/мл)	C _{max} (мкг/мл)	AUC _{0-21 днів} (мкг.день/мл)
8 мг/кг + 6 мг/кг кожні 3 тижні	метастатичний рак молочної залози	805	28,7 (2,9 - 46,3)	182 (134 - 280)	1376 (728 - 1998)
	ранній рак молочної залози	390	30,9 (18,7 - 45,5)	176 (127 - 227)	1390 (1039 - 1895)
	поширений рак шлунку	274	23,1 (6,1 - 50,3)	132 (84,2 - 225)	1109 (588 - 1938)
4 мг/кг + 2 мг/кг кожен тиждень	метастатичний рак молочної залози	805	37,4 (8,7 - 58,9)	76,5 (49,4 - 114)	1073 (597 - 1584)
	ранній рак молочної залози	390	38,9 (25,3 - 58,8)	76,0 (54,7 - 104)	1074 (783 - 1502)

Таблиця 15 Прогнозовані значення ФК експозиції для популяції в стаціонарному стані (медіана з 5-го до 95-го перцентилів) для схем внутрішньовенного введення трастузумабу у пацієнтів з метастатичним раком молочної залози, раннім раком молочної залози, поширеним раком шлунку

Режим	Первинний тип пухлини	N	C _{min,ss*} (мкг/мл)	C _{max,ss**} (мкг/мл)	AUC _{ss, 0-21} день день (мкг. /мл)	Час до стабільного стану*** (тижні)
8 мг/кг + 6 мг/кг кожні 3 тижні	метастатичний рак молочної залози	805	44,2 (1,8 - 85,4)	179 (123 - 266)	1736 (618 - 2756)	12
	ранній рак молочної залози	390	53,8 (28,7 - 85,8)	184 (134 - 247)	1927 (1332 - 2771)	15
	поширений рак шлунку	274	32,9 (6,1 - 88,9)	131 (72,5 - 251)	1338 (557 - 2875)	9
4 мг/кг + 2 мг/кг кожен тиждень	метастатичний рак молочної залози	805	63,1 (11,7 - 107)	107 (54,2 - 164)	1710 (581 - 2715)	12
	ранній рак молочної залози	390	72,6 (46 - 109)	115 (82,6 - 160)	1893 (1309 - 2734)	14

*C_{min,ss} – C_{min} у стабільному стані

**C_{max,ss} = C_{max} у стабільному стані

*** час до 90% стабільного стану

Таблиця 16 Прогнозовані популяційні значення фармакокінетичних параметрів у рівноважному стані для схем внутрішньовенного введення трастузумабу у пацієнтів з метастатичним раком молочної залози, раннім раком молочної залози, поширеним раком шлунку

Режим	Первинний тип пухлини	N	Загальний діапазон CL від $C_{max,ss}$ до $C_{min,ss}$ (л/день)	$C_{max,ss}^{**}$ (мкг/мл)
8 мг/кг + 6 мг/кг кожні 3 тижні	метастатичний рак молочної залози	805	0,183 - 0,302	15,1 – 23,3
	ранній рак молочної залози	390	0,158 - 0,253	17,5 – 26,6
	поширений рак шлунка	274	0,189 - 0,337	12,6 – 20,6
4 мг/кг + 2 мг/кг кожен тиждень	метастатичний рак молочної залози	805	0,213 - 0,259	17,2 – 20,4
	ранній рак молочної залози	390	0,184 - 0,221	19,7 – 23,2

Виведення трастузумабу

Період виведення трастузумабу оцінювали після внутрішньовенного введення кожні 1 або 3 тижні за допомогою популяційної ФК моделі. Результати цього моделювання вказують на те, що принаймні 95 % пацієнтів досягнуть концентрації < 1 мкг/мл (приблизно 3 % популяції прогнозували $C_{min,ss}$ або приблизно 97 % виведення) до 7 місяців.

Викид циркулюючих HER2-ECD

Дослідницький аналіз коваріатів з інформацією лише для підгрупи пацієнтів припустив, що пацієнти з вищим рівнем викиду HER2-ECD мали швидший нелінійний кліренс (нижчий K_m) ($P < 0,001$). Існувала кореляція між виділеним антигеном і рівнями SGOT/AST; частково вплив виділеного антигену на кліренс можна пояснити рівнями SGOT/AST.

Початкові рівні виділення HER2-ECD, що спостерігалися у пацієнтів з метастатичним раком шлунка, були порівнянними з такими у пацієнтів з метастатичним раком молочної залози, раннім раком молочної залози, і не спостерігалось явного впливу на кліренс трастузумабу.

5.3 Доклінічні дані з безпеки

У дослідженнях тривалістю до 6 місяців не було доказів гострої або багаторазової токсичності, пов'язаної з багаторазовим прийомом препарату, або репродуктивної токсичності в дослідженнях тератології, жіночої фертильності або пізніх гестаційних токсичних ефектів/переміщення плаценти. Трастузумаб не генотоксичний.

Жодних довгострокових досліджень на тваринах для встановлення канцерогенного потенціалу трастузумабу чи його впливу на фертильність у самців не проводилось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Перелік допоміжних речовин

L-гістидину гідрохлорид

L-гістидин

Сорбіт (E420)

Макрогол 3350

Кислота хлористоводнева концентрована (для регулювання pH)

Натрію гідроксид (для регулювання pH)

6.2 Несумісність

Цей лікарський засіб не можна змішувати або розводити з іншими лікарськими засобами, окрім тих, що перелічені в розділі 6.6.

Handwritten signature

BIOTECH LTD
U.K.
29

Розчини глюкози не можна використовувати для розведення, оскільки вони викликають агрегацію білка.

6.3 Термін придатності

Невідкритий флакон

4 роки.

Відновлений і розведений розчин

Після розчинення стерильною водою для ін'єкцій відновлений розчин є фізично та хімічно стабільним протягом 10 днів при температурі 2 °C – 8 °C. Будь-який залишковий відновлений розчин слід утилізувати.

Розчини Огіврі для внутрішньовенних інфузій є фізично та хімічно стабільними в полівінілхлоридних, поліетиленових або поліпропіленових мішках, що містять 9 мг/мл (0,9 %) розчин натрію хлориду для ін'єкцій до 90 днів при 2°C – 8°C та 24 години при температурі не вище 30 °C.

З мікробіологічної точки зору відновлений розчин та розчин для інфузій Огіврі слід використати негайно. Продукт не призначений для зберігання після відновлення та розведення, якщо тільки це не відбувалося в контрольованих та перевірених асептичних умовах. Якщо не використати негайно, відповідальність за тривалість та умови зберігання під час використання несе користувач.

Відновлений розчин не можна заморожувати.

6.4 Особливі застереження при зберіганні

Зберігати в холодильнику (2°C – 8°C).

Умови зберігання після розчинення лікарського засобу див. у розділах 6.3 та 6.6.

6.5 Упаковка

Огіврі 150 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій

Флакон із прозорого скла типу I об'ємом 15 мл, що закупорений пробкою із бутылкаучуку, ламінованою фтор-каучуковою плівкою, який містить 150 мг трастузумабу.

Один флакон у картонній пачці.

Огіврі 420 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій

Флакон із прозорого скла типу I об'ємом 50 мл, що закупорений пробкою із бутылкаучуку, ламінованою фтор-каучуковою плівкою, який містить 420 мг трастузумабу.

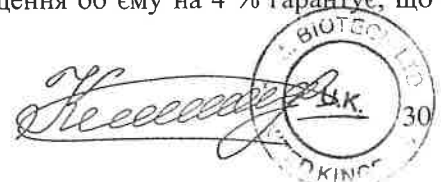
Один флакон у картонній пачці.

6.6 Особливі запобіжні заходи щодо утилізації та іншого поводження

Слід обережно поводитися з Огіврі під час відновлення. Спричинення надмірного піноутворення під час розчинення або струшування відновленого розчину може призвести до проблем із кількістю Огіврі, яку можна витягти з флакона.

Огіврі 150 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій

Слід застосовувати відповідну техніку асептики. Кожен флакон Огіврі по 150 мг розчиняють 7,2 мл стерильної води для ін'єкцій (не входить до комплексу). Слід уникати використання інших розчинників для відновлення. Це дає 7,4 мл розчину для одноразового застосування, що містить приблизно 21 мг/мл трастузумабу, з рН приблизно 6,0. Перевищення об'єму на 4 % гарантує, що зазначену дозу 150 мг можна буде витягти з кожного флакона.



Огіврі 420 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій

Кожен флакон Огіврі по 420 мг розчиняють 20 мл стерильної води для ін'єкцій (не входить до комплексу). Слід уникати використання інших розчинників для відновлення. Це дає 21 мл розчину для одноразового застосування, що містить приблизно 21 мг/мл трастузумабу, з рН приблизно 6,0. Перевищення об'єму на 4,8 % гарантує, що зазначену дозу 420 мг можна буде витягти з кожного флакона.

Флакон Огіврі		Об'єм стерильної води для ін'єкцій		Кінцева концентрація
Флакон 150 мг	+	7,2 мл	=	21 мг/мл
Флакон 420 мг	+	20 мл	=	21 мг/мл

Інструкція з відновлення

1) Використовуючи стерильний шприц, повільно введіть відповідний об'єм (як зазначено вище) стерильної води для ін'єкцій у флакон, що містить ліофілізований Огіврі, спрямовуючи струмінь на ліофілізат.

2) Обережно покрутіть флакон, щоб сприяти відновленню. НЕ ТРУСИТИ!

Невелике піноутворення продукту після розчинення не є незвичайним. Дайте флакону спокійно постояти приблизно 5 хвилин. Відновлений Огіврі дає прозорий розчин від безбарвного до блідо-жовтого кольору, який не повинен містити видимих часток.

Визначте необхідний об'єм розчину:

- на основі навантажувальної дози 4 мг трастузумабу/кг маси тіла або наступної щотижневої дози 2 мг трастузумабу/кг маси тіла:

$$\text{Об'єм (мл)} = \frac{\text{маса тіла (кг)} \times \text{доза (4 мг/кг для навантаження або 2 мг/кг для підтримки)}}{21 \text{ (мг/мл, концентрація відновленого розчину)}}$$

- на основі навантажувальної дози 8 мг трастузумабу/кг маси тіла або наступної 3-тижневої дози 6 мг трастузумабу/кг маси тіла:

$$\text{Об'єм (мл)} = \frac{\text{маса тіла (кг)} \times \text{доза (8 мг/кг для навантаження або 6 мг/кг для підтримки)}}{21 \text{ (мг/мл, концентрація відновленого розчину)}}$$

Відповідну кількість розчину слід набрати з флакона за допомогою стерильної голки та шприца та додати в інфузійний пакет, що містить 250 мл 9 мг/мл (0,9 %) розчину натрію хлориду для ін'єкцій. Не застосовувати з розчинами, що містять глюкозу (див. розділ 6.2). Пакет слід обережно перевернути, щоб перемішати розчин, щоб уникнути утворення піни. Після приготування розчину його слід негайно ввести. Якщо розчин приготовано в асептичних умовах, його можна зберігати до 90 днів при температурі 2 °C – 8 °C і 24 години при температурі не вище 30 °C.

Перед введенням лікарські засоби для парентерального введення слід візуально перевірити на наявність твердих часток і зміну кольору.

Огіврі призначений тільки для одноразового використання, оскільки продукт не містить консервантів.

Несумісності між Огіврі та пакетами з полівінілхлориду, поліетилену або поліпропілену не спостерігалось.

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Handwritten signature
U.K.
31

114

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Біосимілар Колаборейшнс Айрленд Лімітед
Юніт 35/36
Гранж Парад,
Балдойл Індастріал Істейт,
Дублін 13
ДУБЛІН
Ірландія
D13 R20R

8. НОМЕР(И) РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

EU/1/18/1341/001
EU/1/18/1341/002

9. ДАТА ПЕРШОЇ АВТОРИЗАЦІЇ/ПОНОВЛЕННЯ АВТОРИЗАЦІЇ

Дата першої авторизації: 12 грудня 2018 р

Дата останнього оновлення: 4 серпня 2023

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

Детальна інформація про цей лікарський засіб доступна на веб-сайті Європейського агентства з лікарських засобів <http://www.ema.europa.eu>.

Heesman
U.K.
BIOTEC LTD
LONDON